

STUDIE ZUR FRAGE DER WIRKSAMKEIT VON
NAFAZATROM ALS
THROMBOZYTENAGGREGATIONSHEMMER

ALENKA BERKOPEC-VALENA

1986

*Diss
München*

AUS DER MEDIZINISCHEN POLIKLINIK DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN

Direktor (Vorstand): Professor Dr. N. Zöllner

STUDIE ZUR FRAGE DER WIRKSAMKEIT VON NAFAZATROM ALS
THROMBOZYTENAGGREGATIONSHEMTER

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
an der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Alenka Berkopec-Valena
aus Ljubljana

München 1986

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Professor Dr. Hans Hess
Mitberichterstatter: Professor Dr. Nepomuk Zöllner
Dekan: Professor Dr. Wolfgang Spann
Tag der mündlichen Prüfung: 15. 5. 1986

Inhalt

1.	Einleitung	1
2.	Theoretische Grundlagen der Studie	3
2.1	Pathogenese der Arteriosklerose	3
2.2	Thrombozyten	7
2.3	Aggregationshemmer	13
3.	Material und Methoden	18
3.1	Testsubstanzen	18
3.1.1	Colfarit (ASS)	18
3.1.2	Nafazatrom	21
3.2	Untersuchungsgut	25
3.3	Methoden	29
4.	Ergebnisse	37
5.	Diskussion	68
6.	Zusammenfassung	70
7.	Literaturverzeichnis	71

Verzeichnis der Abkürzungen

cAMP zyklisches Adenosinmonophosphat

ADP Adenosindiphosphat

ATP Adenosintriphosphat

ASS Acetylsalicylsäure

C-Gruppe Colfarit-Gruppe

5-HT 5-Hydroxytryptamin

KG Körpergewicht

N-Gruppe Nafazatrom-Gruppe

PG Prostaglandin

PGI₂ Prostazyklin

t_{1/2} biologische Halbwertszeit

TXA₂ Thromboxan A₂

1. Einleitung

Kreislaufferkrankungen sind in allen Industrieländern weiterhin die häufigste Todesursache. Thrombembolische Erkrankungen des arteriellen und venösen Systems machen etwa 50 % der Todesursachenstatistik aus (27). Darunter stehen die koronare Herzerkrankung (mit etwa 25 %) und die Cerebralsklerose (mit etwa 15 %) an erster Stelle. Die arteriellen Verschußkrankheiten (AVK) belasten in erheblichem Ausmaß die Morbiditätsstatistik: 2 % der 35- bis 44-jährigen und 6 % der 45- bis 54-jährigen Männer leiden an einer AVK (70).

Neuere Erkenntnisse über die Pathogenese der Arteriosklerose (95 % aller Herz-Kreislauf-Erkrankungen sind arteriosklerotisch bedingt) bieten eine Reihe von Möglichkeiten, prophylaktisch in das Fortschreiten oder sogar primär in die Entwicklung der Krankheit einzugreifen. So ist es verständlich, daß das wissenschaftliche Interesse besonders auf dem Gebiet neuer therapeutischer Maßnahmen sehr lebendig ist.

Zur Beseitigung von Gefäßhindernissen werden zur Zeit folgende therapeutische Möglichkeiten eingesetzt:

- aktive gefäßchirurgische Maßnahmen (By-pass und Thrombektomie)
- Katheterdilatation
- systemische fibrinolytische Therapie
- lokale fibrinolytische Therapie

Für den Erfolg aller dieser Therapien ist es von besonderer Bedeutung, die Bildung von Reverschlüssen zu verhindern. Zu diesem Zweck hat sich an der Poliklinik der LMU München der Thrombozytenaggregationshemmer Acetylsalicylsäure (ASS) und die Kombination mit Dipyridamol mit guten Therapieerfolgen bewährt (58). Wegen der bekannten gastro-intestinalen Nebenwirkungen der ASS ergab sich die Notwendigkeit, einen Aggregationshemmer ohne

Nebenwirkungen am Magen-Darm-Trakt (und auch an anderen Organen) zu entwickeln. In der vorliegenden Studie wurde der Effekt einer medikamentösen Prophylaxe intraarterieller Gerinnselbildung nach lokaler Fibrinolyse untersucht. Dabei wurde die antithrombotische Wirksamkeit der ASS mit der des Nafazatrom (Bay g 6575), eines neuen Medikamentes von Bayer AG, verglichen.

2. Theoretische Grundlagen der Studie

2.1. Pathogenese der Arteriosklerose

Trotz unterschiedlicher Theorien zu Aetiologie und Pathogenese der Arteriosklerose ist unbestritten, daß die gestörte Gefäßwand-Blut-Homöostase die entscheidende Rolle bei der Entwicklung einer arteriosklerotischen Läsion spielt. Die ersten morphologischen Veränderungen sind Schädigungen des Endothels und Thrombozytenadhäsionen (44).

Die Integrität der Gefäßwand und die Fließfähigkeit des Blutes werden vor allem durch die Funktion der Thrombozyten und das Gleichgewicht von Gerinnung und der Fibrinolyse aufrechterhalten. Jedes dieser drei Systeme ist in einem inaktiven Zustand gegenwärtig, der jederzeit und an jeder Stelle des Gefäßbaumes bei Bedarf durch physiologische Mediatoren aktiviert werden kann. Das dynamische Gleichgewicht dieser drei Systeme, gewährleistet durch eine Reihe weiterer rückgekoppelter Systeme in der Gefäßwand und im strömenden Blut, kann nicht nur im Sinne einer zweckmäßigen physiologischen Reaktion, sondern auch pathologisch verändert werden (51). Die Geschwindigkeit der Blutströmung bestimmt, ob primär und vorwiegend Plättchen oder die Gerinnung bei der Thrombogenese eine Rolle spielen (4). Dabei läßt sich bis heute nicht recht entscheiden, ob Gefäßwandläsion oder Thrombozytenaktivierung den ersten Anstoß zur Gerinnselbildung geben (45).

Rokitansky nahm schon 1852 an, daß primäre Gerinnungsveränderungen den arteriosklerotischen Prozeß, einschließlich der Atherombildung, einleiten (86).

Hess und Mitarbeiter konnten in Versuchen an Kaninchen und Miniaturschweinen zeigen, daß unterschiedliche Stimuli (lokale Reize durch Kälte, Noradrenalin oder stumpfe Traumen sowie auch systemische Reize in Form von cholesterin- oder fettreicher Nahrung, inhalierendem Rauchen, CO-Inhalationen,

renovasculärem Hochdruck oder Streptoxotocin-Diabetes) zunächst ausschließlich Adhäsionen von Thrombozyten provozieren. Dabei bildeten sich Plättchenaggregate nicht nur im Bereich von Defekten der Gefäßwand sondern auch auf einem arteriellen Endothel, das zumindest im rasterelektronenmikroskopischen Bild unauffällig erschien (28). Aufgrund dieser Befunde ist anzunehmen, daß die Thrombozytenadhäsion das zentrale morphologische Ereignis darstellt, das den obliterierenden Angiopathien aller Verlaufsformen gemeinsam ist (42).

1974 hat Russell Ross eine "Plättchentheorie" formuliert, die auch "spezielle Heilungstheorie" genannt wird. Aufgrund dieser Theorie wird durch die Einwirkung verschiedener Noxen zunächst das Gefüge des subendothelischen Gewebes und/oder die Beziehungen zwischen Endothelzelle und Bindegewebe gestört. Dies führt zu fokalen Desquamationen des Endothels und verursacht damit die Aggregation der auf dem subendothelialen Kollagen haftenden Blutplättchen und die Freisetzung der in den thrombozytären Granula enthaltenen Wirkstoffe, insbesondere des Thrombozytenwachstumsfaktors, der den Muskelzellen nahe der Haftungsstelle das Signal gibt, zu proliferieren. Die massive Infiltration von thrombozytären Faktoren, Plasmalipoproteinen und wahrscheinlich auch von anderen Plasmabestandteilen führt im Bereich der Läsion zur Proliferation arterieller glatter Muskelzellen. Daneben kommt es zur Vermehrung von Bindegewebe und zur Ablagerung von Lipiden. Die Anwesenheit von Plättchen zur Auslösung eines Proliferationszyklus ist nur so lange notwendig, bis der Plättchenwachstumsfaktor eine Muskelzelle erreicht hat. Die anderen, bis jetzt noch unspezifischen Substanzen sollen für kontinuierliche Stimulation verantwortlich sein (88, 87).

Benditt fand bei seinen Untersuchungen, daß 80 % aller untersuchten Intimapolster aus monoklonalen Zellen bestanden. Dies bestätigte seine 1973 aufgestellte Hypothese, derzufolge jedes Intimapolster ein benigner Tumor sei, der von einer einzelnen transformierten Zelle abstammt. Viren

oder toxische Umweltfaktoren (ionosierende Strahlung, verschiedene Chemikalien etc.) wie auch intrinsische Faktoren (z.B. Cholesterol) könnten als Mutagene wirken (10).

Ob die Zellen eines Intimapolsters tatsächlich monoklonalen Ursprunges sind, bleibt umstritten, da nicht bewiesen ist, daß die Zellen in der normalen Wand streng mosaikartig angeordnet sind. Vielmehr könnten auch hier die Zellen des gleichen Typs in kleineren Verbänden vorkommen. Es wäre also durchaus denkbar, die Hypothese von Ross mit den Befunden von Benditt zu verbinden. Infolge einer umschriebenen Endothelläsion könnten Zellen des gleichen Typs von Plättchen das Signal zur Proliferation erhalten und somit zu den Mutterzellen eines Intimapolsters werden (5).

1975 wurde Thromboxan A_2 (TXA_2) gefunden, ein unstabiles Zwischenprodukt, das Plättchen aus Arachidonsäure unter der Wirkung von Cyclo-Oxygenase produziert (34). Unter allen vergleichbaren bisher bekannten Substanzen besitzt es die stärkste thrombozytenaggregationsfördernde und vasokonstriktorische Wirkung. Unter physiologischen Bedingungen steht es im Gleichgewicht mit der stark aggregationshemmenden, desaggregatorischen und vasodilatatorischen Wirkung von Prostazyklin, dem Hauptprodukt des Prostaglandinstoffwechsels in der Gefäßwand (75, 72, 29). Die Entdeckung der Bedeutung des Prostaglandinsystems für die Stabilität der Thrombozyten und die Integrität des vaskulären Endothels hat viel zur Erklärung jener Mechanismen beigetragen, die bei der Bildung intraarterieller Gerinnsel unter gewissen pathophysiologischen Bedingungen mitwirken. Moncada und Vane haben in ihren Untersuchungen festgestellt, daß verschiedene Fettsäureperoxide stark und selektiv die Prostazyklin-Synthetase hemmen, ein für die Produktion von Prostazyklin verantwortliches Enzym. Die Peroxidation von Lipiden, verursacht durch die Bildung freier Radikale, kommt unter verschiedenen Bedingungen

vor, so bei Vitamin-E-Mangel, Intoxikation mit Tetrachloriden, Exposition mit ionisierender Strahlung, Karzinomentstehung, Alterungsprozesse und wahrscheinlich bei Hyperlipidämien. Nikotin soll ebenfalls die Prostazyklinproduktion inhibieren (75).

Im folgenden soll die Schlüsselrolle der Thrombozyten bei der Pathogenese der obliterierenden Angiopathien gemäß dem gegenwärtigen Wissensstand dargestellt werden.

2.2 Thrombozyten

Unter physiologischen Bedingungen zirkulieren die Thrombozyten als kernlose diskoidale Scheiben von 1 - 2 μm im Durchmesser im Blut in einer Konzentration von $250 \pm 40 \times 10^9$ pro Liter. Die Lebensdauer der Blutplättchen beträgt 9 bis 10 Tage. Als zytoplasmatische Fragmente der Megakaryozyten des Knochenmarks wandern sie nach einer Reifungsperiode von 7 bis 9 Tagen ins Blut aus (42,36).

In elektronenmikroskopischen Präparaten lassen sich folgende subzelluläre Organellen nachweisen:

- Mitochondrien, die der Atmung und dem Energie-stoffwechsel dienen,
- α -Granula, die den Plättchenfaktor 4, β -Thromboglobulin, Plättchenwachstumsfaktor, Fibrinogen, koagulatorische Faktoren VIII und V enthalten,
- Serotonin-Speicherorganellen, die ATP, ADP, Serotonin und Ca^{++} enthalten,
- Lysosomen
- DTS-dense tubular system mit Ca^{++} , Phospholipasen und Prostaglandinsynthetasen (36, 104, 6).

An der Oberfläche der Thrombozyten sind die plasmatischen Gerinnungsfaktoren I, V, VII, VIII, X - XII adsorbiert (44, 45).

Die Thrombozyten besitzen die Eigenschaften,

- am verletzten Gefäßendothel oder an Fremdoberflächen zu haften (Adhäsion)
- sich auf ein Mehrfaches ihres Durchmessers auszudehnen (Ausbreitung)
- auf exogene Reize hin Inhaltsstoffe der Granula (in der Reihenfolge α -Granula, Serotonin-Speicherorganellen, Lysosomen) freizusetzen (Freisetzungsreaktion)
- sich intra- und extravasal zu Aggregaten zusammenzulagern (Aggregation)
- sich an der Retraktion des Blutgerinnsels zu beteiligen (44, 84, 6).

Thrombozyten reagieren hochempfindlich auf eine Vielzahl physiologischer Mediatoren, u.a. auf Thrombin, Plasmin, Kollagen, Fibrinogen, Faktor VIII, Immunkomplexe, aggregiertes Human Ig G, Blutfette, Adrenalin, Noradrenalin, Serotonin, Kinine, ADP, Vasopresin, Thromboxan A₂, Prosta-zyklin, Viren (44, 45, 104).

Haften die Blutplättchen am Kollagen oder werden sie durch andere exogene Faktoren stimuliert, so ändern sie innerhalb von Sekunden ihre Form: Aus flachen Disci mit glatter Oberfläche werden stachelige Gebilde mit zahlreichen Pseudopodien. In dieser Gestalt haften sie auf thrombogenen Oberflächen und ballen sich dort zu sogen. primären Aggregaten zusammen, die bei kurzen und relativ schwachen Reizen reversibel sind und sich unter der Wirkung vom Blutstrom wieder auflösen können (6, 44, 104).

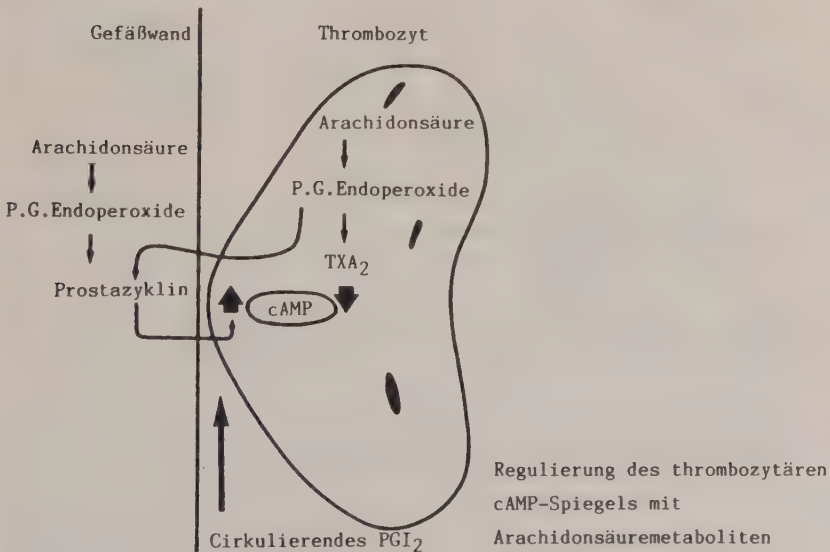
Wenn der Stimulus zur Aggregation persistiert, kommt es zur Freisetzungsreaktion der haftenden Thrombozyten. Als wichtigste exogene Induktoren der Freisetzungsreaktion werden das Bindegewebe der Gefäßwand und das durch Aktivierung des Gerinnungssystems entstehende Thrombin betrachtet. Ist der Prozeß der Freisetzungsreaktion einmal in Gang gekommen, so treten zu den exogenen noch die endogenen Induktoren der Plättchen selbst hinzu. Unter ihnen haben ADP und TXA₂ die größte Bedeutung. Sie fördern die Aggregation der Thrombozyten, die jetzt nicht mehr reversibel ist (sekundäre Aggregation) und setzen die Freisetzungsreaktion fort (6, 104).

Die freigesetzten Substanzen, insbesondere der Plättchenwachstumsfaktor und TXA₂ wirken aber nicht nur auf Blutbestandteile, sondern auch auf die Zellen der Gefäßwand. Der Plättchenwachstumsfaktor konnte im Plasma nicht gefunden werden, ist aber im Blutserum reichlich vorhanden. Er wurde sowohl aus Blutplättchen (41) wie aus Serum (2) isoliert und konnte als ein stark basisches, hitzestabiles Polypeptid mit einem Molekulargewicht von $10 - 40 \times 10^3$ Dalton identifiziert werden. Der Plättchenwachstumsfaktor ist wahrscheinlich in den α -Granula der Blutplättchen loka-

lisiert (107). Die Wirkung des Plättchenwachstumsfaktors wurde unter 2.1 besprochen.

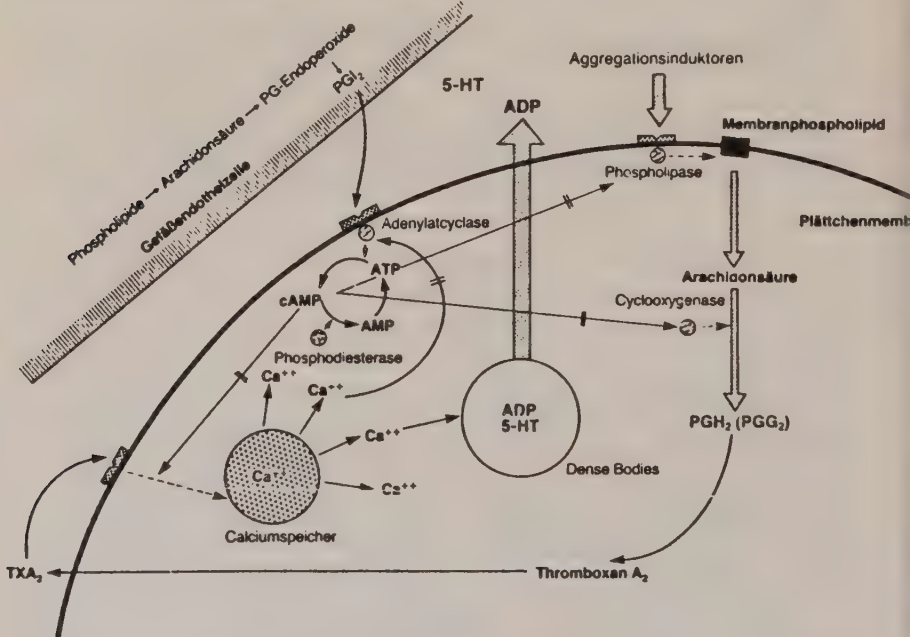
Thromboxan A_2 (TXA_2) wurde 1975 von Hamberg und Mitarbeitern entdeckt. Es handelt sich um einen instabilen, aber biologisch hochwirksamen Arachidonsäuremetabolit, der in Thrombozyten im "dense tubular system", aber auch in segmentkernigen Leukozyten und in Fibroblasten der Lunge unter der Wirkung des Enzyms Thromboxan-Synthetase aus Prostaglandinendoperoxiden G_2 und H_2 entsteht (34, 18, 75).

Die $t_{1/2}$ von TXA_2 bei Körpertemperatur und Körper-pH beträgt 30 Sekunden. TXA_2 wirkt stark vasokonstriktorisch auf große Blutgefäße, zeigt verschiedene vasokonstriktorische Aktivität in der Mikrozirkulation und ist der stärkste bis jetzt bekannte Thrombozytenaggregator (18)!



Die aggregatorische Wirkung des TXA_2 ruft die Freisetzung der in den intrazellulären Strukturen der Plättchen gebun-

denen Kalziumionen in das Zytoplasma hervor. Kalziumionen induzieren die Freisetzung von ADP und Serotonin aus dem "dense tubular system" und hemmen die Adenylat-Zyklase. Zyklisches AMP (cAMP) hat bei der Thrombozytenaggregation eine regulierende Funktion: Hohe Konzentrationen von cAMP hemmen die Aggregation und Freisetzungsreaktionen, während niedrige Konzentrationen sie fördern. Die Gefäßendothelzellen synthetisieren aus Prostaglandin-Endoperoxiden unter der Wirkung der Prostazyklin-Synthetase, die sich in fast allen Geweben außer Thrombozyten findet, das Prostazyklin, das die Adenylat-Zyklase aktiviert und so antiaggregatorisch wirkt (84, 104).



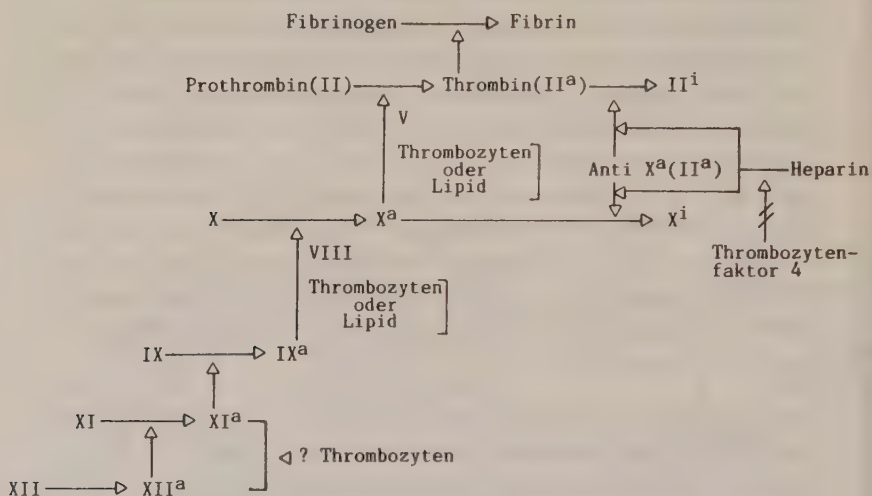
Schema der zur Aggregation führenden Mechanismen

Prostazyklin, dessen $t_{1/2}$ 2 bis 3 Minuten beträgt, wurde 1976 von Vane und Mitarbeitern entdeckt. Es handelt sich

nicht um ein zirkulierendes Hormon, sondern wirkt nur als lokaler Schutzmechanismus (21). Es hat starke anti-aggregatorische und auch desaggregatorische Wirkung auf die Thrombozyten sowie vasodilatierende Wirkung auf die Gefäßwand (29, 33). Die Endothelzellen der Gefäßwand synthetisieren PGI_2 sowohl aus den eigenen als auch aus thrombozytären Prostaglandin-Endoperoxiden, die bei Gefäßwandläsionen freigesetzt werden. Der nahe Kontakt zu den auf der Gefäßwand adhärenen Thrombozyten ermöglicht solche "Kooperation", wobei die Läsion des Gefäßendothels eine Voraussetzung ist (18, 76, 29). Prostazyklin schützt die Gefäßwand vor Ablagerungen von Thrombozytenaggregaten. So führt die Läsion der Gefäßwand zur Adhäsion der Thrombozyten, nicht aber unbedingt zur Entstehung von Thromben, weil PGI_2 in viel niedrigeren Konzentrationen eher die Aggregation der Thrombozyten als deren Adhäsion verhindern kann (75).

Die Produkte der Arachidonsäure zeigen nur einen Weg zur Entstehung der Thrombozytenaggregation. Sicher ist die normale "physiologische" Thrombozytenaggregation ein komplexes, multifaktorielles Phänomen, an dem mehrere Substanzen incl. TXA_2 , ADP und Thrombin beteiligt sind (18). Thrombin ist für die Entstehung von Thrombozytenthromben von großer Bedeutung. Durch Aktivierung auf intrinsischem und/oder extrinsischem Weg entstanden, kann es die Aggregation von Blutplättchen unabhängig von freigesetztem ADP und TXA_2 verursachen, ruft aber auch die Freisetzungsreaktion hervor und stimuliert die Thrombozyten zur Produktion des TXA_2 (77). Thrombin katalysiert auch die Entstehung von Fibrin aus Fibrinogen, die Schlüsselreaktion für die Stabilisierung der Thrombozytenaggregate, die ohne Fibrin im Blutstrom rasch desaggregieren würden (36, 80). Die Thrombozyten nehmen auch an der Blutgerinnung, die an ihrer Oberfläche stattfindet, teil (77). Mit der Freisetzung des Plättchenfaktors III bringen sie die Aktivierung

von Faktor XII in Gang und aktivieren auf diese Weise die Gerinnungskaskade, deren Endprodukt das Fibrin ist. Die Thrombozyten sind an folgenden Punkten der Gerinnungskaskade notwendig:



Die Rolle der Thrombozyten bei Gerinnung

Bei der Katalysierung dieser Reaktionen ist wahrscheinlich der Thrombozytenfaktor III von entscheidender Bedeutung. Es handelt sich dabei nicht um ein spezifisches Lipid, sondern um eine Eigenschaft von Membranlipoproteinen, nämlich die Katalyse des intrinsischen Gerinnungssystems (104).

2.3 Aggregationshemmer

Wenn die Thrombozyten eine entscheidende Rolle in der Entwicklung und Progredienz einer arteriosklerotischen Läsion spielen, könnten die antiaggregatorisch wirkenden Substanzen zur Prophylaxe von Thrombosen bei fortgeschrittener arteriosklerotischer Plaquesbildung von großer Bedeutung sein. Aufgrund von Experimenten haben sich zwei Einschränkungen ergeben:

- Arteriosklerotische Läsionen können reduziert, aber nicht vollständig beseitigt werden;
- es gibt bis jetzt kein Arzneimittel, das die Adhäsion der ersten Schicht von Thrombozyten am Endothel der Gefäßwand und damit die Proliferation von glatten Muskelzellen der Intima verhindern kann.

Aber auch wenn in Zukunft ein derartiges Mittel zur Verfügung stünde, wäre das Risiko von Blutungen extrem hoch (29).

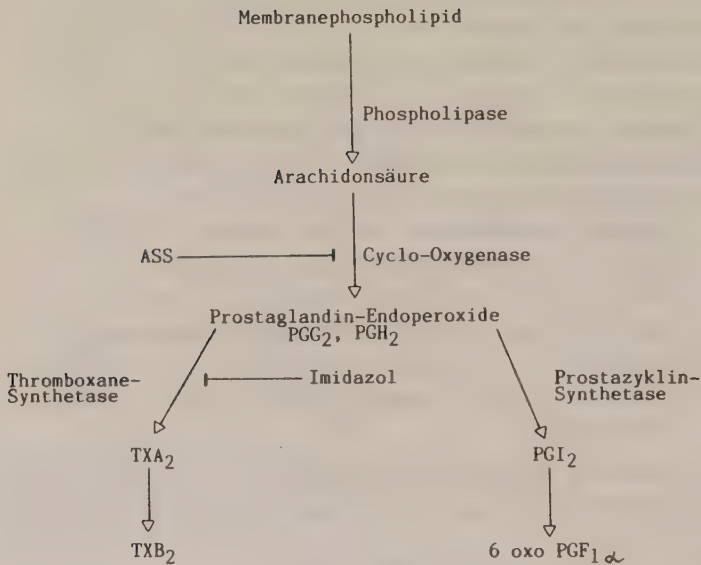
Wie aus der Übersicht über die Thrombozytenfunktion (2.2) hervorgeht, könnten Aggregationshemmer die Thrombozyten auf verschiedene Weise beeinflussen:

1. Inhibition des Arachidonsäure-Weges
2. Erhöhung der Konzentration des thrombozytären cAMP
3. Hemmung der Produktion von Thrombin und seiner Wirkung
4. noch nicht näher bekannte Mechanismen

ad 1)

Die Inhibition des Arachidonsäure-Weges kann an folgenden Punkten stattfinden:

- a) Inhibition von Cyclo-Oxygenase
- b) Inhibition von Phospho-Lipase
- c) Inhibition von Thromboxan-Synthetase



Die Wirkung der hier angreifenden Medikamente besteht in der Hemmung der Aggregation und der Freisetzungsreaktion, die von TXA₂ abhängig sind. TXA₂ besitzt die stärkste bis jetzt bekannte aggregatorische Wirkung auf die Thrombozyten. Obwohl diese Medikamente keinen Einfluß auf die ADP- und thrombininduzierte Aggregation, auf die Thrombozytenadhäsion auf Kollagen und die Freisetzungsreaktion aus den am Kollagen haftenden Thrombozyten besitzen und auch die Proliferation intimaler Muskelzellen nicht hemmen, haben zahlreiche Untersuchungen gezeigt (19, 98, 95, 83, 12, 71, 105, 31, 94, 16, 13, 23), daß sie in bestimmten Situationen die Bildung von Thromben doch verhindern (80).

ad a)

Nichtsteroidale Antiphlogistika wie Aspirin, Indomethazin, Phenylbutazon, Sulphinpyrazon, inhibieren die Cyclo-Oxygenase (26, 69, 103).

ad b)

Antimalarika wie Quinacrine Hydrochlorid und einige der steroidal Antiphlogistika inhibieren die Phospholipase A (80).

ad c)

Inhibitoren der Thromboxan-Synthetase sind Imidazol, Levamisol, Dazoxiben, 9,11-azoprostano-5,13-dienoic Säure (97, 80, 60, 78, 73).

ad 2)

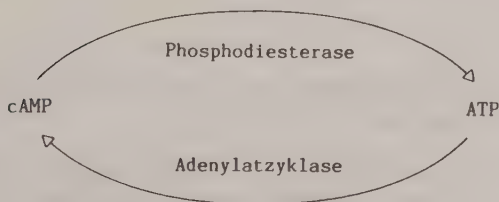
Wenn die Konzentration von cAMP in Thrombozyten erhöht ist, werden zahlreiche Blutplättchenfunktionen wie

- die Adhäsion von Thrombozyten auf einer lädierten Gefäßwand
- die Aggregation von Thrombozyten
- die Freisetzungsreaktion
- die Formänderung der Thrombozyten bei der Aggregation und Freisetzungsreaktion

inhibiert.

Die erhöhte Konzentration von cAMP in Blutplättchen kann durch zwei Mechanismen erreicht werden:

- Stimulierung von Adenylat-Zyklase
- Inhibierung von Phosphodiesterase



Durch Stimulierung von Adenylat-Zyklase wirken die Prostagalndine PGI_2 , PGD_2 , PGE_1 sowie Adenosin und Isoprenalin (37, 84).

Durch Inhibierung von Phosphodiesterase wirkt Dipyridamol (74, 69, 25, 37, 61).

ad 3)

Orale Antikoagulantien und Heparin unterdrücken die Bildung von Thrombin und dessen Wirkung. Heparin hemmt Thrombin, die Faktoren IXa, Xa, XIa und potenziert die Wirkung von Antithrombin III. In vitro hemmt es den Effekt von Thrombin auf Thrombozyten (80).

ad 4)

Bisher noch nicht genug bekannte Mechanismen:

- a) Propranolol und andere β -Rezeptorenblocker hemmen die Adhäsion von Thrombozyten auf Kollagen und die sekundäre Aggregation (80).
- b) Clofibrat und Halofenat erniedrigen die Konzentration von Serumlipiden, verlängern die Thrombozytenüberlebenszeit und inhibieren die sekundäre Aggregation, die durch ADP, Adrenalin oder Kollagen induziert wird (80).
- c) Ticlopidin hemmt primäre und sekundäre Aggregation, induziert durch Adrenalin, Kollagen, Arachidonsäure oder Thrombin, ferner verlängert es die Blutungszeit und erhöht bei Ratten die Thrombozytenüberlebenszeit (15, 62, 21, 80).
- d) Nafazatrom, dessen Wirksamkeit wir in der vorliegenden Studie untersucht und mit ASS verglichen haben, soll einen antithrombotischen Effekt durch Stimulation der PGI_2 -Produktion (102) bzw. durch Inhibition des PGI_2 -Abbaues (108) entfalten.

Folgende "Selbstschutzmechanismen" der Gefäßwand gegen Thrombosen sind möglich:

- (1) Aktiv: - Die Endothelzellen synthetisieren den Plasminogen-Aktivator, der Plasminogen in Plasmin

umwandelt;

- die Endothelzellen synthetisieren auch PGI_2 , das die Thrombozytenreaktionen hemmt incl. Thrombin- oder Kollagen-induzierte Aggregation, Freisetzungsreaktion und ADP-induzierte Aggregation der Thrombozyten (80).

- (2) Passiv: - Die Oberfläche der Endothelzellen besitzt negative Ladung wie auch die Thrombozyten, so daß der Kontakt zwischen beiden erschwert ist;
- die Endothelzellen sind imstande, verschiedene thrombogene Substanzen zu binden und damit zu inaktivieren.

Nafazatrom soll die Konzentration von PGI_2 erhöhen und dadurch antiaggregatorisch wirken.

3. Material und Methoden

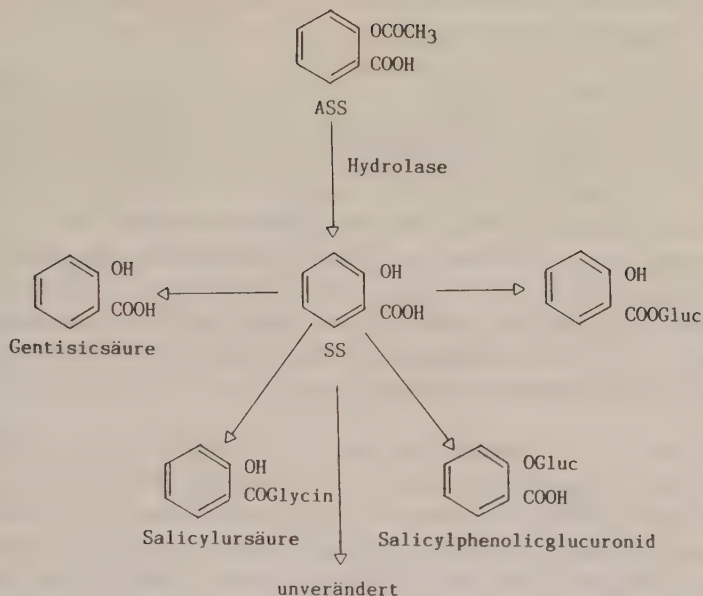
3.1 Testsubstanzen

Zur medikamentösen Rethrombosierungsprophylaxe bekam jeder Patient 2 Tage vor der lokalen fibrinolytischen Therapie und während der Beobachtungszeit von 14 Tagen zweimal täglich (morgens und abends) entweder 1 Tablette mit 0,5 g ASS (Colfarit) oder 1 Tablette mit 0,4 g Nafazatrom und jedesmal 1 Placebo-Tablette des gleichen Gewichtes dazu, weil es aus galenischen Gründen nicht möglich war, beide Präparate in gleicher Form herzustellen. Besondere Vorschriften für die Einnahme mit den Mahlzeiten bestanden nicht.

Das Präparat Nafazatrom (Bay g 6575) und das Vergleichspräparat (ASS) sowie die entsprechenden Placebos wurden in Casuspackungen zur Verfügung gestellt. Eine Packung enthielt 4 Streifen mit je 8 Oblong-Tabletten (Nafazatrom bzw. Placebo) und 4 Streifen mit je 8 runden Tabletten (Placebo bzw. Colfarit). Die Packungen wurden mit den gleichen Nummern wie die Prüfbögen bezeichnet. Die Testsubstanzen hat uns die Firma Bayer AG zur Verfügung gestellt.

3.1.1 Colfarit (Acetylsalicylsäure)

1900 synthetisierte ein Chemiker der Firma Bayer, Felix Hoffmann, die unter dem Handelsnamen Aspirin bekannte, noch heute weltweit verwendete Substanz Acetylsalicylsäure. 1952 hat der amerikanische Praktiker Craven die Gabe von 2 - 5 g ASS/Tag als herzinfarktverhütendes Medikament verschrieben. Dieser Befund, der damals nicht ernst genommen wurde, findet heute erhebliche Beachtung (13). Seit 1971 ist bekannt, daß ASS die Synthese von Prostaglandinen inhibiert, was viele seiner Wirkungen erklärbar macht (98, 101). ASS ist eine schwache Säure mit pK_a 3,5. Bei physiologischem pH ist sie daher zu 99,9 % als Anion anwesend. ASS ist regelmäßig in Salicylsäure (SS) hydrolysiert, ihre t 1/2 beträgt 15 - 20 Minuten (69).



Obwohl ASS und SS den gleichen analgetischen, antiphlogistischen und antipiretischen Effekt zeigen, kann nur ASS die Cyclo-Oxygenase inhibieren. SS kann die irreversible Hemmung der Cyclo-Oxygenase der ASS sogar kompetitiv inhibieren (69, 98).

Die antiaggregatorische Wirkung der ASS besteht in ihrer irreversiblen Inhibition der Cyclo-Oxygenase des Thrombozyten. Sie acetyliert deren Bindungsstelle. Die ASS wirkt aber auch auf die Cyclo-Oxygenase der Gefäßendothelzellen, was eine verminderte Synthese von Prostazyklin zur Folge hat. Daß die ASS dennoch antiaggregatorisch wirkt, liegt daran, daß sich die Fähigkeit der Endothelzellen, neue Cyclo-Oxygenase zu synthetisieren, rasch regeneriert, während die Thrombozyten, wenn überhaupt, nur verschwindend kleine Mengen von Proteinen synthetisieren können. Die Inhibition der Cyclo-Oxygenase hält darum für die Lebensdauer der Thrombozyten an (19, 36).

Dieser Umstand erklärt es, daß bereits die einmalige Gabe von ASS einen Defekt der Thrombozytenfunktion für mehr als eine Woche verursachen kann.

Die Pharmakokinetik der ASS wird von der Dosisform und von der Anwesenheit von Nahrung im Magen-Darm-Trakt beeinflusst. Nach der peroralen Einnahme der ASS erreicht ihre Konzentration im Plasma ein Maximum in der ersten Stunde. Die Konzentration der ASS im Blut ist bei gefülltem Magen-Darm-Trakt geringer und der Effekt von ASS ist demzufolge verzögert. Bei der Einnahme von enteric-coated Tabletten ist keine sichere Aussage über das Auftreten von ASS im Serum möglich (98). Eine thrombosehemmende Wirkung der ASS ist durch eine Reihe klinischer Studien gesichert.

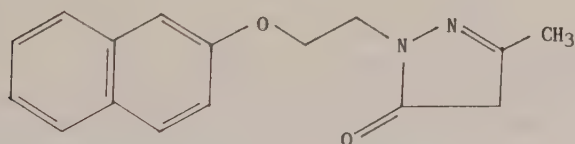
Der generelle Behandlungseffekt von Colfarit als Antithrombotikum nach gefäßchirurgischen Eingriffen wurde statistisch gesichert ($p < 0,003$) in einer Doppelblind-Langzeit-Studie von Ehresmann und Mitarbeitern (23). In der Doppelblindstudie ASS gegen Placebo wurde bei 258 Patienten ein statistisch signifikanter Unterschied in der Verhütung von neuen peripheren Verschlüssen ($p < 0,05$) zugunsten der ASS festgestellt (44). In vielen Studien (3, 79, 35) wurde versucht, die optimale Dosis der ASS zu bestimmen. Die Dosis soll hoch genug sein, um die Cyclo-Oxygenase der Thrombozyten zu inhibieren und gleichzeitig niedrig genug, um die PGI_2 -Produktion der Gefäßwand nicht zu hemmen. Die neuesten Daten würden zu der Annahme führen, daß die Dosis von ca. 0,5 mg/kg KG pro Tag die Thrombozytenaggregation entsprechend inhibiert, ohne die Produktion von Prostaglandin zu beeinflussen (98, 105). Andererseits wurde in verschiedenen Studien (20, 14, 81) gezeigt, daß die antithrombotische Wirksamkeit der ASS etwa in der sekundären Prävention des Myokardinfarktes oder bei der cerebralen Ischämie erst bei täglichen Dosen über 1000 mg nachweisbar ist.

Die Kontraindikationen gegen die Behandlung mit ASS sind Geschwüre im Magen-Darm-Kanal, das Vorliegen einer akuten Gastritis oder Gastroenteritis und die kurz zurückliegende anamnestische Angabe einer derartigen Erkrankung.

Die häufigsten Nebenwirkungen bei einer längeren Einnahme von ASS sind gastrointestinale Beschwerden und Magenblutungen. Aspirin reizt die Magenmukosa, wo es die Cyclo-Oxygenase inhibiert und so die Produktion von Prostazyklin, das die Sekretion von der Magensäure inhibiert, erniedrigt (die Parietalzellen haben spezifische Prostazyklin-Rezeptoren) (33).

3.1.2 Nafazatrom (Bay g 6575)

Nafazatrom wurde in den Forschungslaboratorien der Bayer AG synthetisiert und entwickelt. Chemisch ist es ein 3-methyl-1-(2-(2-naphtyloxy)-ethyl)-2-pyrazoline-5-one.



Als lipophile Substanz ist sie in einigen organischen Lösungsmitteln leicht löslich, in Wasser aber praktisch unlöslich. In ungelöstem Zustand ist die Substanz stabil. Nafazatrom hat sich in Tierversuchen nach oraler Applikation in Dosen von 0,1 - 10 mg/kg KG sowohl antithrombotisch als auch thrombolytisch wirksam erwiesen. Aufgrund seiner geringen Toxizität und hervorragender Verträglichkeit könnte es den Wunsch nach einem neuen, einfach anwendbaren Medikament, das die Haemostase nicht beeinträchtigt und ohne aufwendige Kontrollen langfristig angewendet werden kann, erfüllen.

Verschiedene Studien an Tieren haben gezeigt, daß Nafazatrom eine starke antithrombotische Wirkung an experimentell verursachten Thrombosen in Arterien und Venen von Kaninchen, Meerschweinchen, Hamstern und Hunden hat (91, 17).

Die niedrigsten, effektiven Dosen (oral gegeben) waren 0,3 - 3,0 mg/kg KG, i.m., i.a. oder i.v. aber 0,01-0,1 mg/kg KG.

Nafazatrom reduzierte gleichstark die Größe präformierter Thromben und verminderte die Thrombusbildung bei vergleichbarer Dosierung. Unter den gleichen experimentellen Bedingungen waren weder Aspirin noch Heparin thrombolytisch wirksam.

In vitro hat Nafazatrom eine geringe, wenn überhaupt eine Wirkung auf Blutgerinnung, Fibrinolyse oder andere haematologische Parameter wie Thrombozytenfunktion (91). Im Gegensatz dazu aber inhibiert Nafazatrom Thrombozytenaggregation in vivo und ex vivo (102). So ist es wahrscheinlich, daß Nafazatrom nicht auf die Thrombozyten, sondern auf die Gefäßwand wirkt (82).

Bei der Suche nach Wirkungsmechanismen von Nafazatrom haben Vermylen und Mitarbeiter vermutet, daß die antithrombotische Wirkung von Nafazatrom die Folge von Prostazyklinstimulation ist (102). Wong und McGiff haben die Wirkung von Nafazatrom an 15-Hydroxyprostaglandin-Dehydrogenase studiert (109). Nafazatrom inhibiert dieses Enzym dosisabhängig und trägt so zum erhöhten PGI_2 -Spiegel bei (108), die biologische $t_{1/2}$ von PGI_2 wird somit verlängert (109). Daneben gibt es noch andere Vermutungen über die Wirkungsweise von Nafazatrom. Es ist möglich, daß Nafazatrom die Formation von Produkten von Lipoxigenase (d.s. Peroxide von Fettsäuren, die Prostazyklin-Synthetase inhibieren) hemmt, oder daß Nafazatrom als reduzierender Cofaktor für den Peroxidase-Anteil der Cyclo-Oxygenase wirkt (21).

Da der thrombogene Stimulus eine Erhöhung von 6-keto $\text{PGF}_{1\alpha}$ (Abbauprodukte von PGI_2) verursacht, die aber nach kurzer Zeit wieder aufhört bzw. sich normalisiert, wird angenommen, daß diese Erscheinung die Folge einer Erschöpfung der Endothelzellen sein könnte. Nafazatrom erlaubt ihnen über einen längeren Zeitraum hinweg PGI_2 zu produzieren. Es hätte demnach protektive Wirkung gegen die Erschöpfung von Endothelzellen. Dieses Phänomen könnte durch Befunde erklärt werden, welche das Nafazatrom als reduzierenden Cofaktor für den Peroxydase-Anteil der Cyclo-Oxygenase identifizierten, sofern die Erschöpfung der Endothelzellen einer Inaktivierung der Cyclo-Oxygenase durch Lipid-Peroxide zugeschrieben werden kann (21).

Diese Hypothese ist mit der Tatsache vereinbar, daß die Wirkung von Nafazatrom auf die Bildung von PGI_2 in normalen Blutgefäßen bei entsprechenden Experimenten nicht nachweisbar war (26).

In Tierversuchen (Ratte) wurde gefunden, daß Nafazatrom nach oraler Applikation schnell resorbiert und bei der ersten Leberpassage zu einem erheblichen Teil metabolisiert wird. Die Metaboliten werden überwiegend mit der Galle in den Darm ausgeschieden und mit dem Faeces eliminiert. Ein kleinerer Teil gelangt ins Blut und wird über die Nieren ausgeschieden.

Nach Applikation einer Einzeldosis von 800 mg (etwa 10 mg/kg/KG) als Tabletten an gesunde männliche Probanden (Studie 111) findet man 1 bis 2 Stunden später im Plasma Höchstkonzentrationen unveränderter Substanz von etwa 120 ng/ml. 24 Stunden später beträgt die Plasmakonzentration noch 5 bis 10 ng/ml und ist damit fast an der unteren Nachweisgrenze der Methode. Diese im Vergleich zu der verabreichten Dosis sehr niedrigen Plasmakonzentrationen sind vermutlich auf die weitgehende Biotransformation bei der ersten Leberpassage zurückzuführen.

0,1 bis 1 % der verabreichten Dosis wurden als unveränderte Substanz mit dem Urin ausgeschieden. Im Urin werden wenigstens drei Metaboliten festgestellt, aber noch nicht identifiziert.

Ein Vergleich der densitometrisch gefundenen Plasmakonzentrationen von 120 ng Bay g 6575 pro ml nach etwa 10 mg/kg KG am Menschen mit etwa 460 ng/ml nach 50 mg/kg Körpergewicht an der Ratte rechtfertigt die Annahme, daß die Kinetik und der Metabolismus von Bay g 6575 im Menschen dem in der Ratte prinzipiell ähnlich ist. Zieht man ferner in Betracht, daß die antithrombotische und die thrombolytische Wirkung an der Ratte im Bereich zwischen 0,1 mg/kg und 10 mg/kg dosisabhängig zunimmt, so spricht einiges für die Vermutung, daß einer oder mehrere der Metaboliten ebenfalls wirksam sind.

Bei pharmakologischen Untersuchungen in Tierexperimenten zeigte Bay g 6575 keine wesentlichen chronotropen und inotropen Herzwirksamkeiten, unveränderten Blutdruck, geringfügige gefäßdilatierende Wirksamkeit an der isolierten durchströmten hinteren Extremität des Kaninchens, signifikante analgetische Wirkung ab Dosen von 100 mg pro kg Körpergewicht p.o.. Im Dosisbereich von 25 - 250 mg/kg KG p.o. wirkt Nafazatrom weder sedativ noch muskelrelaxierend, weder antikonvulsiv noch motilitätshemmend oder tranquilisierend. Im Dosisbereich von 10 - 100 mg p. o. verändert Bay g 6575 nicht signifikant weder Blutzuckerspiegel noch Blutcholesterin- und Bluttriglyceridspiegel; auch wird die Nierenfunktion von Ratten, gemessen an Harn-, Natrium- und Kaliumausscheidung nicht signifikant beeinflusst.

Nafazatrom hat sich bei Prüfungen der akuten oralen und subchronischen oralen Toxizität als praktisch untoxisch bewährt. In mehreren Probandenstudien hat sich Nafazatrom subjektiv und objektiv (internistisch-neurologische, haematologische und klinisch-chemische Untersuchungen) als sehr gut verträglich erwiesen. Veränderungen von Parametern der Blutgerinnung, der Fibrinolyse, der Thrombozytenzahlen und der Thrombozytenfunktion wurden bei keinem Probanden festgestellt.

Nafazatrom soll den Frauen im gebärfähigen Alter nicht verabreicht werden, weil die Untersuchungen über Embryotoxizität noch nicht abgeschlossen sind.

Nafazatrom hat sich auch als erfolgreicher Wirkstoff bei der Therapie von traumatischen Schockzuständen gezeigt. Es verhindert die Thrombozytenaggregation, stabilisiert Membranen von Lysosomen und inhibiert die Proteolyse (66).

3.2 Untersuchungsgut

3.2.1 Art der Patienten

In die Studie wurden zunächst weibliche Patienten nach der Menopause und männliche Patienten ohne Altersgrenze mit segmentalen Verschlüssen der Femoral- und/oder Poplitealarterien mit oder ohne Beteiligung der Trifurkation aufgenommen.

Nicht in die Studie aufgenommen wurden die Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion (Serumkreatinin >4 mg%) sowie Patienten mit Leberzirrhose oder Hepatitis. Da sich aber während der Studie erwiesen hat, daß die Patienten mit Verschlüssen der Poplitealarterie mit Beteiligung der Trifurkation bereits an sich schlechtere Prognose haben (von 8 Patienten in dieser Gruppe ist bei 6 der lokale Eingriff technisch nicht erfolgreich verlaufen, d.h. es handelte sich um "drop outs", bei den anderen 2 Patienten traten Reverschlüsse auf), haben wir nur die Ergebnisse der Patienten mit Verschlüssen ohne Beteiligung der Trifurkation ausgewertet. Die Patienten, die in die Studie aufgenommen worden sind, durften 1 Woche vor dem Anfang der Studie keine ASS-Präparate einnehmen.

3.2.2 Zahl der Patienten

Es war vorgesehen, etwa 100 Patienten zu untersuchen. Da aber im Laufe der Studie mehr Reverschlüsse auftraten als aufgrund anderer Studien mit ASS-Vor- und Nachbehandlung erwartet wurde, wollten wir wissen, wie sich die Reverschlüsse auf die beiden Behandlungsgruppen verteilen. Aus diesem Grunde wurde der Randomisierungsschlußsel gebrochen.

Da der Anteil der Wiederverschlüsse in der Nafazatrom-Gruppe deutlich höher lag als in der Colfarit-Gruppe, wurde entschieden, die Studie nach Beobachtung von 29 Patienten abubrechen.

3.2.3 "Drop out"

Als "drop out" wurden 9 Patienten bezeichnet, bei denen entweder die lokale fibrinolytische Therapie aus technischen Gründen nicht erfolgreich durchgeführt werden konnte, oder die Einnahme des Medikamentes wegen Unverträglichkeit nicht mehr möglich war.

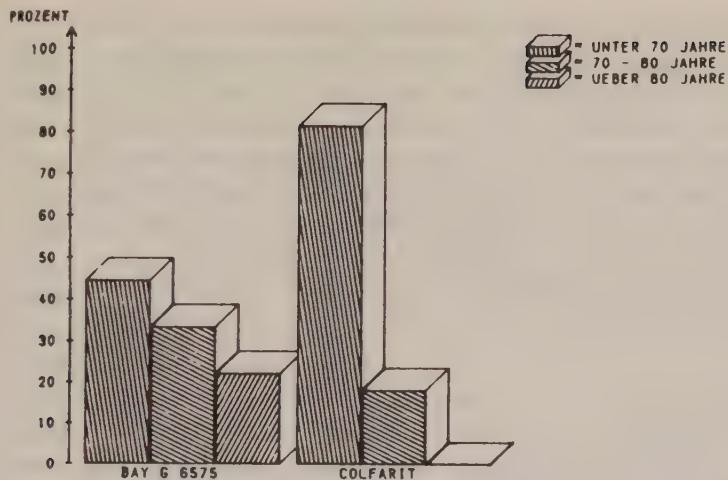
Tab. 1 Gründe für Drop outs

Gruppe	Pat.Nr.	Grund
Bay g 6575	2	intramural
	4	intramural
	18	Eingriff wegen Kontraindikation nicht möglich (Therapieänderung wegen vor 8 Monaten erlebten Schlaganfalles, keine lokale Lyse)
	20	primärer Mißerfolg
	22	Aneurysma im Verschlußbereich, Eingriff mußte abgebrochen werden
Colfarit	5	primärer Mißerfolg
	12	primärer Mißerfolg unter der Lyse
	14	Medikamentenunverträglichkeit (Colfarit), kein Eingriff
	23	irrtümliche Zwischenmedikation am Tag der Lyse

3.2.4. Alter der Patienten

Das durchschnittliche Alter der Patienten betrug in der Nafazatrom (N) Gruppe 72,33 Jahre, in der Colfarit (C) Gruppe 63,45 Jahre. Der jüngste Patient der N-Gruppe war 62 Jahre, in der C-Gruppe 44 Jahre alt, der älteste der N-Gruppe 88, in der C-Gruppe 71.

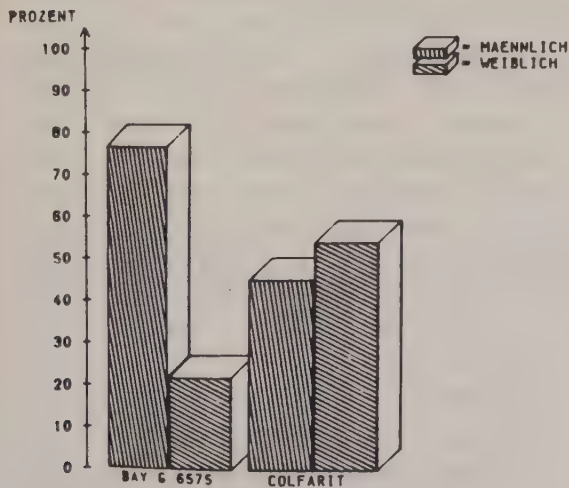
Abb. 1 ALTER



3.2.5 Geschlecht der Patienten

Es sind 2 Frauen und 7 Männer in der N-Gruppe und 6 Frauen und 5 Männer in der C-Gruppe untersucht worden.

Abb. 2 GESCHLECHT



3.2.6 Dauer und Länge der Verschlüsse

Nur anamnestisch konnten wir Angaben über die Dauer der Verschlüsse sammeln. So war der frischeste Verschuß in der N-Gruppe 14 Tage und in der C-Gruppe 24 Tage alt. Der älteste Verschuß in der N-Gruppe bestand 360 Tage und in der C-Gruppe 210 Tage. Durchschnittlich war ein Verschuß bei unseren Patienten in der N-Gruppe 95 Tage, in der C-Gruppe 87 Tage alt. Die Länge der Verschlüsse betrug in der N-Gruppe im Mittel 9,22 cm und in der C-Gruppe 9,18 cm (im Minimum 2 bzw. 4 cm, im Maximum 15 bzw. 16 cm).

3.2.7 Risikofaktoren

Bei unseren Patienten haben wir anamnestisch und/oder objektiv (klinisch und laborchemisch) nach Diabetes mellitus, Hypertonie, Hyperlipidämie, Hyperurikämie, Nikotinabusus und Traumata gesucht. Die untere Tabelle zeigt die prozentuale Häufigkeit der einzelnen Risikofaktoren bzw. Begleiterkrankungen.

Tab. 2 Risikofaktoren und Begleiterkrankungen

Gruppe	Diabetes mellitus	Hyper-tonie	Hyper-lipidämie	Hyper-urikämie	Trauma	Raucher	Sonstige
--------	-------------------	-------------	-----------------	----------------	--------	---------	----------

Bay g
6575

ja (%)	33.33	22.22	44.44	22.22	0.00	66.67	0.00
nein (%)	66.67	77.78	55.56	77.78	100.00	33.33	100.00
n	9	9	9	9	9	9	9

Colfarit

ja (%)	18.18	36.36	36.36	0.00	9.09	72.73	0.00
nein (%)	81.82	63.64	63.64	100.00	90.91	27.27	100.00
n	11	11	11	11	11	11	10

3.3 Methoden

Als Modell zur Beurteilung der Wirksamkeit eines Medikamentes zur Verhinderung eines intraarteriellen Reverschlusses haben wir die lokale fibrinolytische Therapie, auch lokale Lyse genannt, gewählt. Bei dem Eingriff wird unter Lokalanästhesie ein Grüntzig-Dilatationskatheter in die Arteria femoralis communis in Richtung auf das Strombahnhindernis eingeführt. Durch Kontrastmittelinjektion wird der Anfang und, wenn möglich, auch das Ende des Verschlusses röntgenologisch dargestellt und markiert. Durch den Katheter wird dann ein am Ende gerader und flexibler Führungsdraht vorsichtig in das Obturat hinein so weit vorgeschoben, wie es ohne fühlbaren Widerstand möglich ist. Über diesen Draht erfolgte die Einführung des Katheters in den Thrombus. Nach Entfernung des Drahtes wird der Thrombus mit 1000 - 2000 E Streptokinase in 5- bis 10-Minutenintervallen infiltriert und der Katheter jeweils vorsichtig weitergeschoben bis wieder eine offene Strombahn erreicht ist. Die Wiedereröffnung der Strombahn wird angiologisch dokumentiert, verbleibende Stenosen können in gleicher Sitzung mit dem Ballonkatheter nach Grüntzig dilatiert werden (53,54). Wir haben die Patienten einen Tag vor, sofort nach dem Eingriff sowie auch am ersten, zweiten und vierzehnten Tag nach dem Eingriff klinisch-angiologisch untersucht. Das Haupt-Zielkriterium der vorliegenden Studie war das Auftreten eines Verschlusses innerhalb der 14-tägigen postoperativen Beobachtungszeit nach erfolgreicher Durchführung der Lyse. Dabei wurde dem genauen Zeitpunkt des Reverschlusses keine Bedeutung beigemessen. Ein Patient mit Reversschluß wurde als Therapieversager definiert. Begleitend zum Haupt-Zielkriterium wurden die Merkmale "Gefäßgeräusche", "Puls" und "Doppler-Drucke" (Nebenzielkriterien) der statistischen Analyse unterzogen. Dabei gingen folgende Größen in die Auswertung ein.

Gefäßgeräusche:

- Vorhandensein von Gefäßgeräuschen (ja/nein)
- Intensität der vorhandenen Gefäßgeräusche: hierzu wurde bezüglich des betroffenen Beines des Patienten ein Score von 1 bis 3 ermittelt, wobei "Leiste", "Oberschenkel-Innenseite" und "Kniekehle" jeweils mit 1 Punkt eingingen.

Puls:

- Arterienmittelwerte:

Für alle 4 Arterien, bei denen der Puls gemessen wurde, wurde für das betroffene Bein der Mittelwert der 3 Ausprägungen "1 = normal", "2 = abgeschwächt" und "3 = nicht palpabel" zu jedem Beobachtungszeitpunkt gebildet. Bei dieser Mittelwertbildung gingen jedoch nur Patienten ein, die als Ausgangswert, d.h. also 1 Tag vor der Operation, eine Ausprägung ungleich "normal" einbrachten. Man ist also davon ausgegangen, daß ein a.o. vorhandener "normaler Puls" durch die Verabreichung von Nafazatrom bzw. Colfarit nicht verändert wird.

- Anzahl der Arterien mit einer Ausprägung ungleich "normal": Hierbei ging jede Arterie, die bezüglich des betroffenen Beines die Ausprägung "abgeschwächt" bzw. "nicht palpabel" hatte, mit 1 Punkt in die Summenbildung ein.
- Mittelwert bezüglich radiotibialer poststenotischer Druckgradient:
Es wurde der Mittelwert dieses Merkmals bezüglich des betroffenen Beines der Patienten zu jedem Beobachtungszeitpunkt berechnet.

Dopplerdrucke:

- Mittelwerte:

Es wurden die Mittelwerte bezüglich A. radialis sowie bezüglich A. tibialis posterior und A. dorsalis pedis

für das betroffene Bein gebildet.

Des weiteren galten die Begleitmedikation, unerwünschte Nebenerscheinungen sowie die Laborwerte (im Normbereich/ außerhalb der Norm) als Nebenzielkriterien.

Bei allen Patienten wurde während und 14 Tage nach der Lyse eine Femoralis-Angiographie durchgeführt, um die klinischen Befunde zu objektivieren.

Um Erfahrungen über die Verträglichkeit des Medikamentes zu sammeln, haben wir bei jeder Untersuchung nach unerwarteten Nebenerscheinungen gefragt, sofern diese nicht spontan vom Patienten erwähnt wurden.

Im Labor wurde die objektive Verträglichkeit untersucht: Haematologisch (Hb, E, HbE, L, Thrombozyten), klinisch-chemisch (GPT, GT, alkalische Phosphatase, Kreatinin, Harnstoff-N, Urin-Eiweiß und Sediment).

B A Y g 6575 / Studie Nr. 147

Doppelblindstudie zur Prüfung der Wirksamkeit und Verträglichkeit von Bay g 6575 bei Patienten mit peripheren arteriellen Verschlüssen, bei denen eine Rekanalisation durch lokal mit Katheter applizierte Streptokinase durchgeführt wird.

Random Nr.:	Schicht: 1 = ohne Beteiligung d. Trifurkation 2 = mit Beteiligung d. Trifurkation
-------------------	--

Pat. Initialen:

Krankenblatt Nr.:

Einverständniserklärung des Patienten

liegt vor: 1 = schriftlich
2 = mündlich vor Zeugen

Alter : | | | Jahre

Geschlecht: 1 = männlich 2 = weiblich

Körpergewicht: | | | kg

Körpergröße: | | | cm

Diagnose:
.....

Lokalisation:

Dauer des Verschlusses: | | | Tage, | | | Monate

Länge des Verschlusses: | | | cm

Risikofaktoren und Begleiterkrankungen:

Diabetes mellitus: 1 = nein 2 = ja
Hypertonie : 1 = nein 2 = ja
Hyperlipidämie : 1 = nein 2 = ja
Hyperurikämie : 1 = nein 2 = ja
Trauma : 1 = nein 2 = ja
Raucher : 1 = nein 2 = ja, wieviel:
Sonstige : 1 = nein 2 = ja, welche :
.....

SK-Dosis: | | | | | IE

Abbruch der Studie/Drop out: 1 = nein 2 = ja, Datum, Grund:
.....

Datum					
Untersuchung	1. Tag a.o.	sofort p.o.	1. Tag p.o.	2. Tag p.o.	14. Tag p.o.
Klinisch angiologische Befunde					
Gefäßgeräusche	1 = nein 2 = ja	1 = nein 2 = ja	1 = nein 2 = ja	1 = nein 2 = ja	1 = nein 2 = ja
Leiste	1 = rechts 2 = links	1 = rechts 2 = links	1 = rechts 2 = links	1 = rechts 2 = links	1 = rechts 2 = links
Oberschenkel Innenseite	1 = rechts 2 = links	1 = rechts 2 = links	1 = rechts 2 = links	1 = rechts 2 = links	1 = rechts 2 = links
Kniekehle	1 = rechts 2 = links	1 = rechts 2 = links	1 = rechts 2 = links	1 = rechts 2 = links	1 = rechts 2 = links
Puls 1 = normal 2 = abgeschwächt 3 = nicht palpabel					
A. femoralis	☐ = rechts ☐ = links	☐ = rechts ☐ = links	☐ = rechts ☐ = links	☐ = rechts ☐ = links	☐ = rechts ☐ = links
A. poplitea	☐ = rechts ☐ = links	☐ = rechts ☐ = links	☐ = rechts ☐ = links	☐ = rechts ☐ = links	☐ = rechts ☐ = links
A. tib. posterior	☐ = rechts ☐ = links	☐ = rechts ☐ = links	☐ = rechts ☐ = links	☐ = rechts ☐ = links	☐ = rechts ☐ = links
A. dors. pedis	☐ = rechts ☐ = links	☐ = rechts ☐ = links	☐ = rechts ☐ = links	☐ = rechts ☐ = links	☐ = rechts ☐ = links
Radiotibialer poststenotischer Druckgradient	re li	re li	re li	re li	re li
Doppler-Druck (mmHg)					
A. radialis					
A. tib. posterior	re li	re li	re li	re li	re li
A. dors. pedis	re li	re li	re li	re li	re li
Rekanalisierte Arterie offen					
1 = nein 2 = ja 3 = Verlängerung des Verschlusses	1 2 3	1 2 3	1 2 3	1 2 3	1 2 3

Angiographische Befunde vor, während und nach Behandlung

Patient Nr.

Datum . .

1. praeoperativer angiographischer Befund

.....
.....
.....
.....

Datum . .

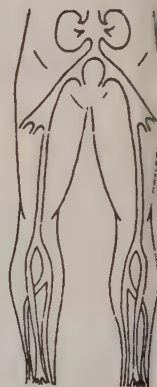
2. peroperativer angiographischer Befund

.....
.....
.....
.....

Datum . .

3. postoperativer angiographischer Befund

.....
.....
.....
.....



	vor Studienbeginn		am Op.-Tag		am 1. Tag p. o.		am 2. Tag p. o.		am 14. Tag p. o.	
Begleitmedikation während der Studie	1 = keine 2 = ja, welche, Dosis	1 = keine 2 = ja, welche, Dosis	1 = keine 2 = ja, welche, Dosis	1 = keine 2 = ja, welche, Dosis	1 = keine 2 = ja, welche, Dosis	1 = keine 2 = ja, welche, Dosis	1 = keine 2 = ja, welche, Dosis	1 = keine 2 = ja, welche, Dosis	1 = keine 2 = ja, welche, Dosis	1 = keine 2 = ja, welche, Dosis
Unerwünschte Nebenerscheinungen Zusammenhang mit Prüfmedikation: A = kein H = unwahrscheinlich C = möglich D = wahrscheinlich E = sicher	1 = keine 2 = ja, welche	1 = keine 2 = ja, welche	1 = keine 2 = ja, welche	1 = keine 2 = ja, welche	1 = keine 2 = ja, welche	1 = keine 2 = ja, welche	1 = keine 2 = ja, welche	1 = keine 2 = ja, welche	1 = keine 2 = ja, welche	1 = keine 2 = ja, welche

■ bitte hinter jeder Nebenerscheinung notieren

.....
(Ort)

.. / .. / ..
(Datum)

.....
(Unterschrift)

		vor Studienbeginn	am Ende der Stat,Phase
Datum		.. / .. / ..	.. / .. / ..
HÄMATOLOGIE	Hämoglobin		
	Erythrozyten		
	Hb _E		
	Leukozyten		
	Thrombozyten		
KLINISCHE CHEMIE	G P T		
	γ - GT		
	Alk. Phosphatase		
	Kreatinin		
	Harnstoff-N		
Urin-Eiweiß		1 = ohne Befund 2 = pathologisch	1 = ohne Befund 2 = pathologisch
Urin-Sediment		1 = ohne Befund 2 = pathologisch: 	1 = ohne Befund 2 = pathologisch:

Bemerkungen:

.....

.....

..... .. / .. /

(Ort) (Datum) (Unterschrift)

4. Ergebnisse

4.1 EDV

Die Daten der 29 Patienten wurden auf Magnetband erfaßt und zunächst einer Plausibilitätskontrolle unterzogen. Die Auswertung erfolgte mit Hilfe des Programmpaketes SPSS (Statistical Package for the Social Sciences von Nie, N.H., Hill, C.N. et al, New York McGraw Hill, 1975) unter Verwendung folgender Routinen:

- FREQUENCIES (deskriptive Statistik)
- REPORT (deskriptive Statistik)
- CROSSTABS (Chi-Quadrat-Test bzw. Fisher's Exact-Test)
- NPAR TESTS (Mann-Whitney-U-Test (M-W))

Die Erstellung der Abbildungen wurde mit dem Programm GAISAP (Grafical aids for statistical analysis and presentation von Kunz E., LRZ München, 1983) durchgeführt.

4.2 Statistik

Zur Überprüfung der Vergleichbarkeit der beiden Behandlungsgruppen wurde bezüglich nominaler Merkmale mit 2 Ausprägungen ein Vierfeldertest (Chi-Quadrat bzw. Fisher's Exact-Test) durchgeführt. Bezüglich stetiger sowie rangskalierten Merkmale wurde der Mann-Whitney-U-Test herangezogen.

Die Überprüfung des Behandlungseffektes wurde anhand der Nebenzielkriterien (Gefäßgeräusche, Puls und Dopplerdrucke) bezüglich einer Kurzzeit- und einer Langzeitwirkung durchgeführt. Dazu wurden folgende Differenzen gebildet:

Kurzzeitwirkung: Wert 1 Tag a.o. minus Wert sofort p.o.

Langzeitwirkung: Wert 1 Tag a.o. minus Wert 14. Tag p.o.

Die statistische Vorgehensweise bezüglich des Behandlungseffektes ist identisch der zur Vergleichbarkeit der Behandlungsgruppen angewendeten Methoden.

Die Merkmale "Begleitmedikation", "unerwünschte Nebenerscheinungen" sowie "Laborwerte" wurden in der Auswertung lediglich deskriptiv behandelt.

Das Testniveau betrug bei allen durchgeführten Tests 5 %, der Vollständigkeit halber werden die p-Werte jedoch mit angegeben.

4.3 Vergleichbarkeit der Behandlungsgruppen

Die Behandlungsgruppen wurden anhand der Eingangsdaten, der SK-Dosis sowie anhand der Ausgangswerte bezüglich Gefäßgeräusche, Puls und Doppler-Drucke auf Homogenität überprüft. Die nachfolgende Tabelle zeigt die Ergebnisse:

Tab. 3

Merkmal	p-Wert	Test
Eingangsdaten:		
Alter	0.033 sign.	M-W
Geschlecht	0.197	Fisher's Exact
Körpergewicht	0.732	M-W
Körpergröße	0.909	M-W
Lokalisation - Arterie	1.000	Fisher's Exact
- re./li.	1.000	Fisher's Exact
Dauer des Verschlusses	0.516	M-W
Länge des Verschlusses	0.970	M-W
Risikofaktoren (mittlere Anzahl)	0.675	Chi-Quadrat
SK-Dosis	0.303	M-W

Ausgangswerte der Zielkriterien:

Gefäßgeräusche (ja/nein)	0.175	Fisher's Exact
Gefäßgeräusch-Intensität	0.394	M-W

Puls:

Anzahl der Angabe "nicht normal"	0.166	M-W
A. femoralis	- (zu wenig Fälle)	
A. poplitea	0.241	M-W
A. tib. posterior	1.000	M-W
A. dors. pedis	1.000	M-W
Radiotibialer post- steno. Druckgradient	0.270	M-W

Doppler-Drucke:

A. radialis	0.340	M-W
A. tib.posterior	0.586	M-W
A. dors. pedis	0.294	M-W

Bezüglich des Alters unterscheiden sich die beiden Behandlungsgruppen signifikant: In der Nafazatrom-Gruppe befinden sich signifikant ältere Patienten als in der Colfarit-Gruppe. Eine in(55) veröffentlichte Untersuchung hat gezeigt, daß Patienten, die 60 bzw. älter als 60 Jahre alt sind, weniger Reverschlüsse aufweisen als jüngere Patienten. In der hier vorliegenden Studie waren jedoch bis auf eine Ausnahme (Colfarit-Gruppe, 44 Jahre) alle Patienten älter als 60 Jahre, so daß hier lediglich die Prozentsätze der Reverschlüsse in Altersklassen >60 Jahre interessant sind. Ebenfalls aus (55) stammen folgende Daten:

Altersklasse	Reverschlüsse in %
60 - 70	20
70 - 80	ca. 30
> 80	ca. 20

Man sieht, daß die 70- bis 80-jährigen eine höhere Reverschlußrate aufweisen als die anderen beiden Altersklassen. Abb. 1 zeigt, daß unter Nafazatrom 33.3 % der Patienten, unter Colfarit nur 18.2 % der Patienten dieser Altersklasse angehören. Es handelt sich allerdings unter Nafazatrom um nur 3, unter Colfarit um nur 2 Patienten, so daß die Benachteiligung der Nafazatrom-Gruppe nicht erheblich sein dürfte, zumal der 44-jährige Patient mit der höheren Reverschlußwahrscheinlichkeit der Colfarit-Gruppe angehört (in der vorliegenden Studie in der Altersklasse <70 enthalten).

Zusammenfassend kann gesagt werden, daß durch das höhere mittlere Alter in der Nafazatrom-Gruppe kein negativer Einfluß auf das Therapieergebnis zu erwarten ist.

Bezüglich aller anderen überprüften Merkmale erweisen sich die beiden Behandlungsgruppen als homogen.

4.4 Resultate

In den folgenden Abschnitten werden die Zielkriterien durch Tabellen und Abbildungen beschrieben und statistisch analysiert.

4.4.1 Therapieversager

Tab. 4 enthält das Hauptergebnis der hier vorliegenden Studie. Während unter Nafazatrom über die Hälfte (55.56 %) der Patienten einen Reverschluß bekamen, war dies unter Colfarit bei nur 1 Patienten (9.09 %) der Fall.

Tab. 4 Therapieversager

	ja		nein		Gesamt	
	n	%	n	%	n	%
Bay g 6575	5	55.56	4	44.44	9	100
Colfarit	1	9.09	10	90.91	11	100

Tabelle 5 zeigt die Prozentsätze der Reverschlüsse zu den einzelnen Beobachtungszeitpunkten. Man sieht, daß unter Nafazatrom der Reverschluß bei 3 Patienten bereits am 1. Tag nach der Operation, bei 1 Patienten am 2. Tag und bei dem 5. Patienten zwischen 2. und 14. Tag nach der Operation auftrat. Der Reverschluß unter Colfarit zeigte sich am 1. Tag p.o..

Testergebnis: (Fisher's Exact): $p = 0.0499$

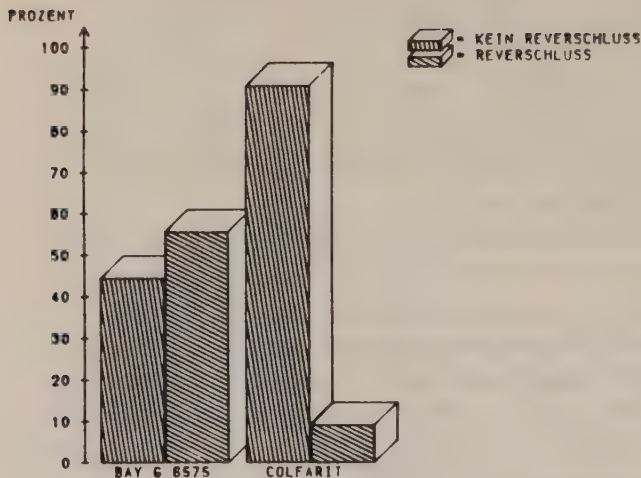
Ergebnis:

Bezüglich des Auftretens eines Reverschlusses innerhalb 14 Tagen nach durchgeführter Lyse zeigt sich Nafazatrom gegenüber Colfarit signifikant im Nachteil.

Tab. 5 Rekanalisierte Arterie offen

Gruppe	1.Tag a.o.	sofort p.o.	1.Tag p.o.	2.Tag p.o.	14.Tag
Bay g 6575					
nein (%)	100.00	0.00	33.33	37.50	50.00
ja (%)	0.00	100.00	66.67	62.50	50.00
Verläng.(%)	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
n	9	9	9	8	8
Colfarit					
nein (%)	100.00	0.00	9.09	9.09	0.00
ja (%)	0.00	100.00	90.91	90.91	100.00
Verläng.(%)	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
n	11	11	11	11	10

Abb. 3 THERAPIEVERSAGER



4.4.2 Gefäßgeräusche

Das Merkmal "Gefäßgeräusche" allein betrachtet, ist nur schwer interpretierbar. Geräusche treten dann auf, wenn eine Gefäßverengung vorliegt, bei einer völlig normalen Arterie oder aber bei einem Arterienverschluß sind keine Geräusche hörbar. Dies bedeutet, daß z.B. ein nicht vorhandener Unterschied zwischen den beiden Behandlungsgruppen bezüglich "Gefäßgeräusche ja/nein" darauf zurückzuführen sein könnte, daß in der einen Gruppe Reverschlüsse auftraten, in der anderen Gruppe jedoch Arterien ohne Verengung vorliegen. Ähnliches gilt für das Merkmal Gefäßgeräuschintensität. Ein Rückgang der Intensität kann auf einen Reverschluß oder aber auf eine Normalisierung der Arterie zurückzuführen sein. Unter diesem Vorbehalt, d.h. mit der gegebenen Vorsicht, sind die nun folgenden Ergebnisse zu betrachten:

4.4.2.1 Gefäßgeräusche ja/nein

(Tab. 6)

Sofort nach der Operation läßt sich kein Unterschied bezüglich des Vorhandenseins von Gefäßgeräuschen zwischen den beiden Gruppen feststellen. Nach 14 Tagen fällt die Colfarit-

Gruppe durch 60 % der Patienten auf, bei denen keine Geräusche hörbar waren. Nachdem nur 1 Patient einen Reverschluß aufwies, dieser jedoch nach 14 Tagen wegen einer 2. Lyse nicht mehr in der Studie ist, läßt dies auf eine weitgehende Normalisierung der behandelten Arterien bei 60 % der Patienten schließen. Die beiden Patienten (28.6 %), bei denen unter Nafazatrom nach 14 Tagen keine Gefäßgeräusche nachweisbar sind, sind keine Reverschlußpatienten. Das bedeutet, daß die Patienten, die mit einem Reverschluß 14 Tage p.o. noch in der Studie sind (n=3), Gefäßgeräusche aufweisen konnten.

Testergebnisse:

Kurzzeit: $p = 0.642$

Langzeit: $p = 0.335$

Ergebnis:

Bezüglich des Merkmales "Gefäßgeräusche ja/nein" liegt kein signifikanter Unterschied zwischen Nafazatrom und Colfarit vor. Die Aussagekraft dieses Ergebnisses ist jedoch gering.

Tab. 6 Gefäßgeräusche ja/nein

sofort p.o.						
	n	ja %	n	nein %	Gesamt	
					n	%
Bay g 6575	7	77.8	2	22.2	9	100
Colfarit	7	63.6	4	36.4	11	100

14. Tag p.o.						
	n	ja %	n	nein %	Gesamt	
					n	%
Bay g 6575	5	71.4	2	28.6	7	100
Colfarit	4	40.0	6	60.0	10	100

4.4.2.2 Gefäßgeräusch-Intensität (Tab. 7; Abb. 4)

Der Anstieg der Gefäßgeräusch-Intensität sofort nach der Operation in beiden Gruppen ist durch den Übergang eines Arterienverschlusses in eine Verengung zu erklären. Der darauf folgende leichte Abfall ebenfalls in beiden Behandlungsgruppen könnte folgendermaßen gesehen werden: Der Abfall der Gefäßgeräusch-Intensität unter Nafazatrom ist durch die 5 Reverschlüsse bedingt, unter Colfarit wirken evtl. der eine Reverschluß mit einer Normalisierung der Arterien bei den restlichen Patienten zusammen.

Testergebnisse: (M-W)

Kurzzeit: $p = 0.829$

Langzeit: $p = 0.582$

Ergebnis:

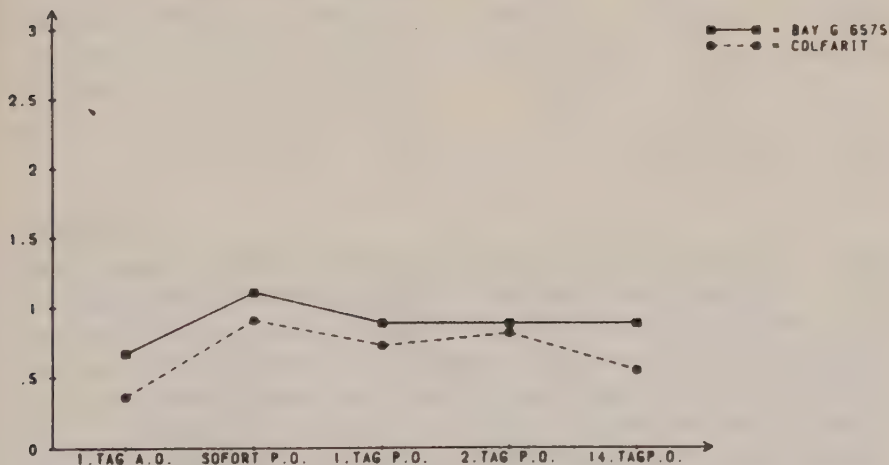
Bezüglich des Merkmales "Gefäßgeräusch-Intensität" ist kein signifikanter Unterschied zwischen Nafazatrom und Colfarit festzustellen. Es sei jedoch noch einmal auf die schwere Interpretierbarkeit dieses Merkmales hingewiesen.

Tab. 7 Gefäßgeräusch-Intensität am betroffenen Bein

Gruppe	1.Tag a.o. sofort p.o.	1.Tag p.o.	2.Tag p.o.	14.Tag
Bay G 6575				
Mittelwert	.6667	1.1111	.8889	.8889
Std.Abw.	.8660	.7817	.9280	.9280
Minimum	0.00	0.00	0.00	0.00
Maximum	2.00	2.00	2.00	2.00
n	9	9	9	9

Gruppe	1.Tag a.o.	sofort p.o.	1.Tag o.o.	2.Tag p.o.	14.Tag
Colfarit					
Mittelwert	.3636	.9091	.7273	.8182	.5455
Std.Abw.	.6742	.8312	.7862	.8739	.8202
Minimum	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
Maximum	2.00	2.00	2.00	2.00	2.00
n	11	11	11	11	10

Abb. 4 GEFÄSSGERÄUSCH-INTENSITÄT



4.4.3 Puls

4.4.3.1 A. femoralis (Tab. 8)

Unter Nafazatrom lag bei allen Patienten 1 Tag vor der Operation ein normaler Puls der A. femoralis vor, unter Colfarit zeigte 1 Patient einen abgeschwächten Puls, der sich auch im Laufe der Behandlung nicht veränderte. Ein Vergleich der beiden Gruppen bezüglich des Pulses der A. femoralis ist nicht möglich.

Tab. 8 Puls: A.Femoralis am betroffenen Bein

Gruppe 1.Tag a.o. sofort p.o. 1.Tag p.o. 2.Tag p.o. 14.Tag

Bay 6575 Puls am 1. Tag a.o. bei allen Patienten normal

Colfarit

Mittelwert	2.0000	2.0000	2.0000	2.0000	2.0000
Std.Abw.	.	.	.	.	.
Minimum	2.00	2.00	2.00	2.00	2.00
Maximum	2.00	2.00	2.00	2.00	2.00
n	1	1	1	1	1

4.4.3.2 A. poplitea

(Tab. 9; Abb. 5)

Während unter Colfarit bei allen Patienten am betroffenen Bein die A. poplitea 1 Tag a.o. nicht palpabel war, wies 1 Patient unter Nafazatrom einen normalen Puls (deswegen hier nur 8 Patienten in der Gruppe) und 1 Patient einen abgeschwächten Puls auf. Sofort nach dem Eingriff wurde im Mittel in beiden Gruppen ein Niveau zwischen den Ausprägungen "normal" und "abgeschwächt" erreicht, wobei die Colfarit-Gruppe leicht besser als die Nafazatrom-Gruppe liegt. Im weiteren Verlauf erreicht der Puls unter Colfarit die Nähe des Niveaus "normal", während unter Nafazatrom ein Wiederanstieg der Kurve zu verzeichnen ist. Dies ist nicht verwunderlich, da die Reverschlußpatienten, soweit die Studie nicht abgebrochen wurde, mit in die Beobachtung eingingen.

Testergebnisse: (M-W)

Kurzzeit: $p = 0.456$

Langzeit: $p = 0.208$

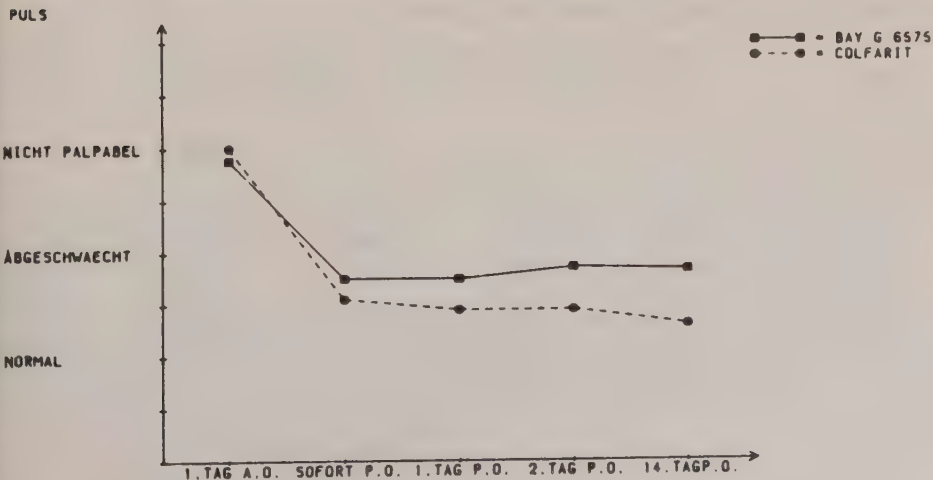
Ergebnis:

Bezüglich der Wirkung auf den Puls der A. poplitea gibt es keinen signifikanten Unterschied zwischen Nafazatrom und Colfarit.

Tab. 9 Puls: A. poplitea am betroffenen Bein

Gruppe	1.Tag a.o.	sofort p.o.	1.Tag p.o.	2.Tag p.o.	14.Tag
Bay G 6575					
Mittelwert	2.8750	1.7500	1.7500	1.8571	1.8333
Std.Abw.	.3536	.8864	1.0351	1.0690	.9832
Minimum	2.00	1.00	1.00	1.00	1.00
Maximum	3.00	3.00	3.00	3.00	3.00
n	8	8	8	7	6
Colfarit					
Mittelwert	3.0000	1.5455	1.4545	1.4545	1.3000
Std.Abw.	0.0000	.8202	.8202	.8202	.6749
Minimum	3.00	1.00	1.00	1.00	1.00
Maximum	3.00	3.00	3.00	3.00	3.00
n	11	11	11	11	10

Abb. 5 PULS: A. POPLITEA



4.4.3.3 A.tibialis posterior

(Tab. 10; Abb. 6)

Alle Patienten in beiden Gruppen, die 1 Tag vor der Operation keinen "normalen" Puls der A. tibialis posterior aufwiesen (1 Patient unter Nafazatrom hatte einen normalen Puls), hatten einen nicht zu palpierenden Puls. Nach der Operation ist die Verbesserung unter Nafazatrom im Mittel 1/2 Schweregrad, unter Colfarit liegt der Mittelwert etwas näher an der Ausprägung "abgeschwächt". Im weiteren Verlauf ist unter Nafazatrom ein deutlicher Wiederanstieg der Kurve zu verzeichnen, wobei nach 14 Tagen die Nähe des Ausgangsniveaus erreicht ist. Dagegen steht eine weitere Verbesserung der Tastbarkeit des Pulses unter Colfarit, nach 2 Wochen wird fast das Niveau "abgeschwächt" erreicht.

Testergebnisse: (M-W)

Kurzzeit: $p = 0.735$

Langzeit: $p = 0.131$

Ergebnis:

Ein Unterschied zwischen Nafazatrom und Colfarit bezüglich der Wirkung auf den Puls der A. tibialis posterior läßt sich statistisch nicht nachweisen, eine Tendenz zugunsten von Colfarit nach 2 Wochen ist jedoch vorhanden.

Tab. 10 Puls: A. tibialis posterior am betroffenen Bein

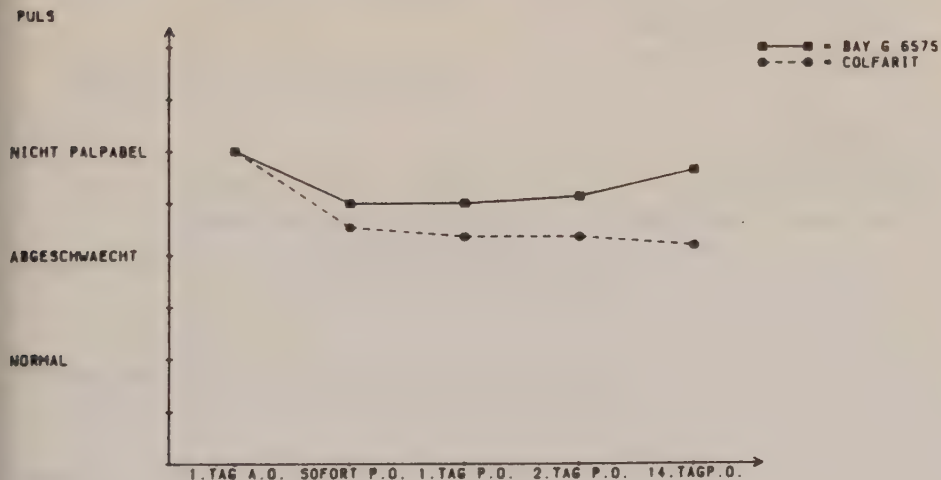
Gruppe	1.Tag a.o.	sofort p.o.	1.Tag p.o.	2.Tag p.o.	14.Tag
Bay g 6575					
Mittelwert	3.0000	2.5000	2.5000	2.5714	2.8333
Std.Abw.	0.0000	.7559	.7559	.7868	.4082
Minimum	3.00	1.00	1.00	1.00	2.00
Maximum	3.00	3.00	3.00	3.00	3.00
n	8	8	8	7	6

Gruppe 1.Tag a.o. sofort p.o. 1.Tag p.o. 2.Tag p.o. 14.Tag

Colfarit

Mittelwert	3.0000	2.2727	2.1818	2.1818	2.1000
Std.Abw.	0.0000	1.0090	.9816	.9816	.9944
Minimum	3.00	1.00	1.00	1.00	1.00
Maximum	3.00	3.00	3.00	3.00	3.00
n	11	11	11	11	10

Abb. 6 PULS: A. TIB. POSTERIOR



4.4.3.4 A. dorsalis pedis

(Tab. 11; Abb. 7)

Bei allen Patienten in beiden Gruppen war der Puls der A. dorsalis pedis 1 Tag vor dem Eingriff nicht palpabel. Sofort nach der Operation wird unter Colfarit im Mittel

ein Wert knapp unter der Ausprägung "abgeschwächt" erreicht, während unter Nafazatrom das Niveau zwischen "abgeschwächt" und "nicht palpabel" liegt. In den nachfolgenden 2 Wochen ist unter Nafazatrom ein Wiederanstieg der Kurve in die Nähe des Ausgangsniveaus zu verzeichnen. Auch unter Colfarit gibt es einen geringen Wiederanstieg, jedoch bleiben die Mittelwerte unterhalb der Ausprägung "abgeschwächt".

Testergebnisse: (M-W)

Kurzzeit: $p = 0.0496$

Langzeit: $p = 0.033$

Ergebnis:

Sowohl bezüglich des Kurzzeit- (sofort p.o.) als auch des Langzeiteffektes (14 Tage p.o.) auf den Puls der A. dorsalis pedis ist Colfarit Nafazatrom signifikant überlegen.

Tab. 11 Puls: A. dorsalis pedis am betroffenen Bein

Gruppe 1.Tag a.o. sofort p.o. 1.Tag p.o. 2.Tag p.o. 14.Tag

Bay # 6575

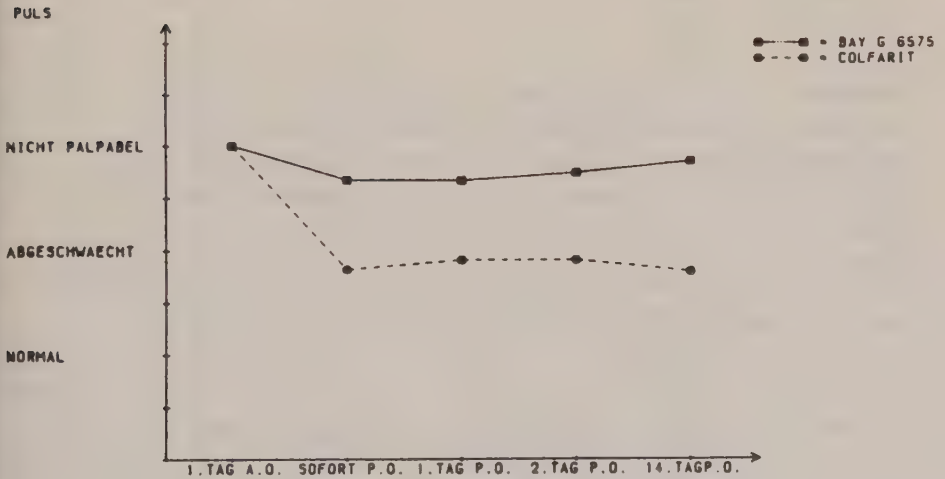
Mittelwert	3.0000	2.6667	2.6667	2.7500	2.8571
Std.Abw.	0.000	.7071	.7071	.7071	.3780
Minimum	3.00	1.00	1.00	1.00	2.00
Maximum	3.00	3.00	3.00	3.00	3.00
n	9	9	9	8	7

Gruppe 1.Tag a.o. sofort p.o. 1.Tag p.o. 2.Tag p.o. 14.Tag

Colfarit

Mittelwert	3.0000	1.8182	1.9091	1.9091	1.8000
Std.Abw.	0.000	.9816	1.0445	1.0445	1.0328
Minimum	3.00	1.00	1.00	1.00	1.00
Maximum	3.00	3.00	3.00	3.00	3.00
n	11	11	11	11	10

Abb. 7 PULS: A. DORS. PEDIS



4.4.3.5 Anzahl der Arterien mit einem Puls ungleich "normal"

(Tab. 12; Abb. 8)

Zusätzlich zum Pulsverlauf der 4 hier relevanten Arterien wurde zu jedem Zeitpunkt die Summe der Arterien gebildet, die bezüglich des Pulses eine Ausprägung ungleich "normal" hatten. Man sieht, daß unter Colfarit trotz des leicht höheren Ausgangswertes bei 3.1 sofort nach der Operation wie auch während der weiteren Beobachtungszeit im Mittel ein Wert bei ca. 1.5 bzw. nach 14 Tagen 1.2 erreicht wird, während unter Nafazatrom ausgehend von 2.8 durchschnittlich 1.8 erreicht wird.

Testergebnisse: (M-W)

Kurzzeit: $p = 0.067$

Langzeit: $p = 0.122$

Ergebnis:

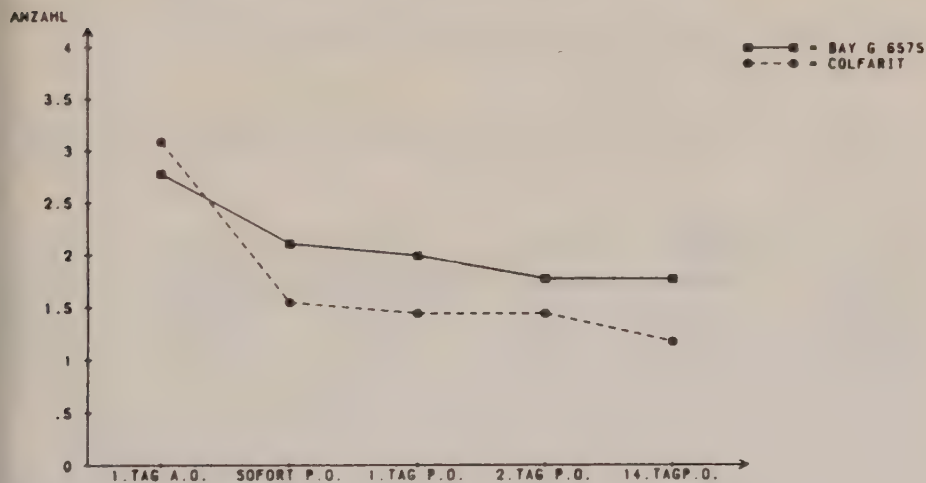
Die Unterschiede bezüglich des Merkmals "Anzahl" der Arterien mit einem Puls ungleich "normal" lassen sich zwar statistisch nicht sichern, eine Tendenz zugunsten von Colfarit, besonders bezüglich des Kurzzeiteffektes, ist jedoch deutlich.

Tab. 12 Anzahl der A. mit "nicht normal" beim Puls am betroffenen Bein

Gruppe	1.Tag a.o.	sofort p.o.	1.Tag p.o.	2.Tag p.o.	14.Tag
Bay = 6575					
Mittelwert	2.7778	2.1111	2.0000	1.7778	1.7778
Std.Abw.	.6667	1.0541	1.0000	1.2019	1.2019
Minimum	1.00	0.00	0.00	0.00	0.00
Maximum	3.00	3.00	3.00	3.00	3.00
n	9	9	9	9	9

Gruppe	1.Tag a.o.	sofort p.o.	1.Tag p.o.	2.Tag p.o.	14.Tag
Colfarit					
Mittelwert	3.0909	1.5455	1.4545	1.4545	1.1818
Std.Abw.	.3015	1.2933	1.4397	1.4397	1.4013
Minimum	3.00	0.00	0.00	0.00	0.00
Maximum	4.00	4.00	4.00	4.00	4.00
n	11	11	11	11	11

Abb. 8 ANZAHL DER ARTERIEN MIT "NICHT NORMAL" BEI PULS



4.4.3.6 Radiotibialer poststenotischer Druckgradient

(Tab. 13; Abb. 9)

Trotz des höheren Ausgangswertes unter Colfarit (nicht signifikant) liegt der Druckgradient bereits sofort nach der Operation niedriger als unter Nafazatrom. Nach 14 Tagen ist der Unterschied zugunsten von Colfarit noch deutlicher.

Testergebnisse: (M-W)

Kurzzeit: $p = 0.101$

Langzeit: $p = 0.019$

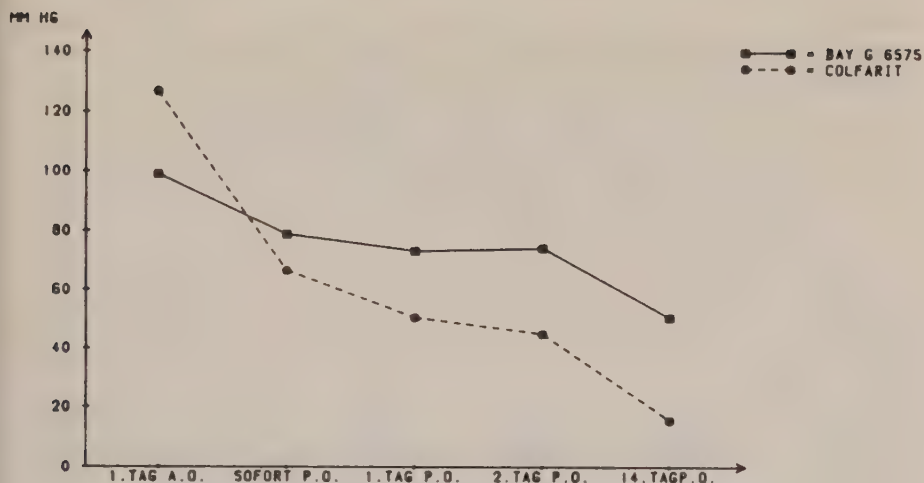
Ergebnis:

Während die Überlegenheit von Colfarit sofort nach der Operation nur tendenziell vorliegt, ist Colfarit nach 14 Tagen Nafazatrom bezüglich des radiotibialen poststenotischen Druckgradienten signifikant überlegen.

Tab. 13 Radiotibialer poststenotischer Druckgradient am betroffenen Bein

Gruppe	1.Tag a.o.	sofort p.o.	1.Tag p.o.	2.Tag p.o.	14.Tag
Bay g 6575					
Mittelwert	99.0000	78.8889	73.3333	74.3750	50.7143
Std.Abw.	44.6682	54.6453	59.2663	62.6463	53.4968
Minimum	30.00	20.00	20.00	5.00	-10.00
Maximum	170.00	160.00	180.00	170.00	150.00
n	9	9	9	8	7
Colfarit					
Mittelwert	126.8182	66.6364	50.6364	45.0000	15.5000
Std.Abw.	59.3832	54.4009	44.6145	48.0625	34.2742
Minimum	40.00	20.00	5.00	-10.00	-10.00
Maximum	220.00	200.00	165.00	165.00	100.00
n	11	11	11	11	10

Abb. 9 RADIOTIBIALER POSTSTENOTISCHER DRUCKGRADIENT



4.4.4 Doppler-Druck

4.4.4.1 A. Radialis

(Tab. 14; Abb 10)

Es fällt auf, daß die Patienten der Colfarit-Gruppe vor der Operation im Mittel einen höheren Blutdruck haben als die der Nafazatrom-Gruppe. Dies steht jedoch in Übereinstimmung mit dem bei der Eingangsuntersuchung erfaßten Merkmal "Risikofaktoren und Begleiterkrankungen", bei dem die Colfarit-Patienten bezüglich "Hypertonie" mit 36.4 % gegenüber 22.2 % in der Nafazatrom-Gruppe überwogen. Der deutliche Abfall des Blutdrucks in der Colfarit-Gruppe während der zweiwöchigen Behandlung dürfte auf Begleitmedikamente zurückzuführen sein. In der Nafazatrom-Gruppe ist keine wesentliche Veränderung des Blutdrucks zu erkennen.

Testergebnisse: (M-W)

Kurzzeit: $p = 0.157$

Langzeit: $p = 0.018$

Ergebnis:

Nach zweiwöchiger Behandlung ist die Verringerung des Blutdruckes in der Colfarit-Gruppe signifikant größer als in der Nafazatrom-Gruppe. Dieser Effekt dürfte jedoch auf Begleitmedikamente der Hypertoniker ($n = 4$) in der Colfarit-Gruppe zurückzuführen sein.

Tab. 14 Doppler-Druck: A. radialis

Gruppe 1.Tag a.o. sofort p.o. 1.Tag p.o. 2.Tag p.o. 14.Tag

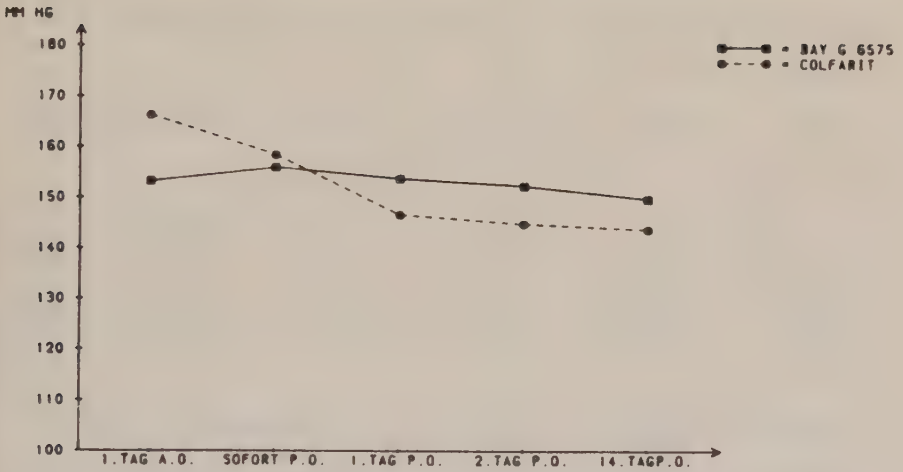
Bay g 6575

Mittelwert	153.33	156.11	153.89	152.50	150.00
Std.Abw.	24.11	21.47	16.35	20.00	18.48
Minimum	120	130	130	120	130
Maximum	200	200	180	175	180
n	9	9	9	8	7

Colfarit

Mittelwert	166.36	158.64	146.82	145.00	144.00
Std.Abw.	32.18	25.60	21.01	22.58	27.57
Minimum	120	115	110	110	100
Maximum	220	200	175	170	190
n	11	11	11	11	10

Abb. 10 DOPPLER-DRUCK: A. RADIALIS



4.4.4.2 A. tibialis posterior

(Tab. 15; Abb. 11)

In beiden Gruppen ist ein deutlicher Anstieg des Dopplerdruckes zu verzeichnen, wobei die Colfarit-Gruppe von einem niedrigeren Ausgangswert bereits sofort nach der Operation im Mittel höher liegt als die Nafazatrom-Gruppe. Nach 2 Wochen wird unter Colfarit eine Steigerung um ca. 89 mm/Hg erreicht, unter Nafazatrom um ca. 45 mm/Hg.

Testergebnisse: (M-W)

Kurzzeit: $p = 0.250$

Langzeit: $p = 0.036$

Ergebnis:

Nach 2 Wochen ist die Steigerung des Dopplerdruckes der A. tibialis posterior unter Colfarit signifikant größer als unter Nafazatrom.

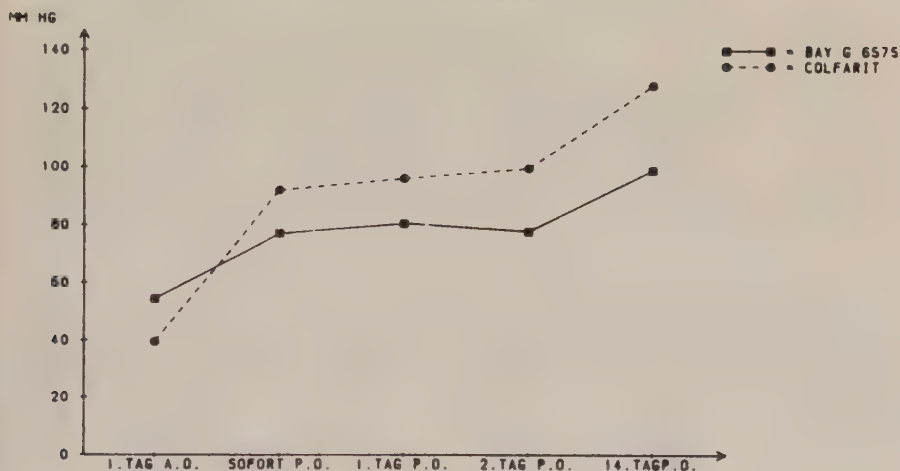
Tab. 15 Doppler-Druck: A. tibialis posterior am betroffenen Bein

Gruppe	1.Tag a.o.	sofort p.o.	1.Tag p.o.	2.Tag p.o.	14.Tag
Bay g 6575					
Mittelwert	54.3333	77.2222	80.5556	78.1250	99.2857
Std.Abw.	32.2141	47.7042	47.1331	51.8884	49.8689
Minimum	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
Maximum	90.00	120.00	115.00	135.00	150.00
n	9	9	9	8	7

Colfarit

Mittelwert	39.5455	92.0000	96.1818	100.0000	128.5000
Std.Abw.	38.5003	49.9700	41.5134	42.9535	32.0633
Minimum	0.00	0.00	0.00	0.00	90.00
Maximum	80.00	165.00	150.00	160.00	180.00
n	11	11	11	11	10

Abb. 11 DOPPLER-DRUCK: A. TIB. POSTERIOR



4.4.4.3 A. Dorsalis pedis

(Tab. 16; Abb. 12)

Es liegen ähnliche Verhältnisse wie bei der A. tibialis posterior vor, allerdings ist der Unterschied nach 14 Tagen zugunsten von Colfarit hier noch deutlicher.

Testergebnisse: (M-W)

Kurzzeit: $p = 0.145$

Langzeit: $p = 0.022$

Ergebnis:

Nach 2 Wochen ist die Steigerung des Dopplerdruckes der A. dorsalis pedis unter Colfarit signifikant größer als unter Nafazatrom. Eine Tendenz zugunsten von Colfarit läßt sich auch sofort nach der Operation beobachten.

Tab. 16 Doppler-Druck: A. dorsalis pedis am betroffenen Bein

Gruppe 1.Tag a.o. sofort p.o. 1.Tag p.o. 2.Tag p.o. 14.Tag

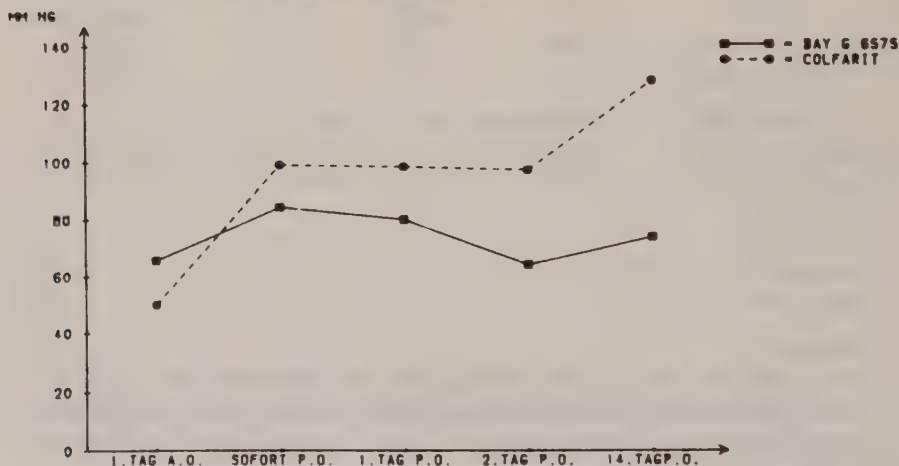
Bay g 6575

Mittelwert	65.7143	84.2857	80.0000	64.1667	74.0000
Std.Abw.	37.3529	25.7275	41.7333	54.2602	51.7687
Minimum	0.00	50.00	0.00	0.00	0.00
Maximum	120.00	120.00	120.00	125.00	140.00
n	7	7	7	6	5

Colfarit

Mittelwert	49.8182	99.0000	98.3636	97.2727	128.0000
Std.Abw.	30.3869	48.6518	37.9270	41.9740	33.3500
Minimum	0.00	0.00	45.00	40.00	90.00
Maximum	80.00	150.00	170.00	180.00	200.00
n	11	11	11	11	10

Abb. 12 DOPPLER-DRUCK: A. DORS. PEDIS



4.4.5 Begleitmedikation

(Tab. 17, 18)

Tab. 17 gibt die Prozentsätze der Patienten mit Begleitmedikation pro Beobachtungszeitpunkt an.

In Tab. 18 sind die Medikamente zusammengestellt, die in der jeweiligen Gruppe eingenommen wurden, und die Fallzahlen dazu angegeben. In den meisten Fällen wurden bei einem Patienten mehrere Präparate begleitend eingesetzt, so daß in Tab. 18 die Gesamtfallzahlen die Gruppenfallzahlen übersteigen.

In der Colfarit-Gruppe werden von mehr Patienten ($n = 8$) Begleitmedikamente eingenommen als in der Nafazatrom-Gruppe ($n = 5$), ein deutlicher Unterschied ist jedoch nicht zu erwarten; es wurden keine Tests durchgeführt.

Tab. 17 Begleitmedikation (ja/nein)

Gruppe 1.Tag a.o. sofort p.o. 1.Tag p.o. 2.Tag p.o. 14.Tag

Bay 3 6575

keine (%)	37.50	42.86	42.86	42.86	40.00
ja (%)	62.50	57.14	57.14	57.14	60.00
n	8	7	7	7	5

Colfarit

keine (%)	20.00	30.00	30.00	30.00	37.50
ja (%)	80.00	70.00	70.00	70.00	62.50
n	10	10	10	10	8

Tab. 18 Begleitmedikation

Stoffgruppe	Medikament	Bay 6575 n	Colfarit n
Aldosteron-Antagonisten	Aldactone	1	0
Analgetika/ Antirheumatika	Tramal Suppositorien	2	0
	Valoron	1	0
Antidiabetika	Euglucon	0	2
	Insulin	1	0
Antihypertonika	Catapresan	1	0
	Polypress	0	1
	Presinol	0	1
Antitussiva/ Expektorantia	Bisolvon	0	1
Beta-Rezeptorenblocker	Dociton	1	1
Bronchospasmolytika	Alupent	1	0
	Bricanyl	0	2
	Sultanol	0	1
Diuretika	Moduretik	1	2
durchblutungsfördernde Mittel	Adretil	0	1
	Ronicol	0	1
	Trental	1	1
Hypnotika/Sedativa	Itridal	1	0
Kardiaka	Ildamen	0	1
	Lanicor	1	0
	Lanitop	1	0
	Lenoxin	0	1
	Novodigal	1	0
Koronarmittel	Isoket retard	1	2
	Iso Mack retard	1	0
	Nitrolingual Spray	0	1
	Persantin	0	1
Lipidsenker	Lipostabil	1	0
Schilddrüsen therapeutika	Thyroxin	0	1
Urologika	Prostagutt	1	0
	Bazoton	1	0
Sonstiges	Knoblauchpillen	0	1
Gesamt		19	22

4.4.6 Unerwünschte Nebenwirkungen

(Tab. 19, 20)

Tab. 19 gibt die Prozentsätze der Patienten mit Nebenwirkungen pro Beobachtungszeitpunkt an. In Tab. 20 sind die einzelnen unerwünschten Nebenwirkungen zusammengestellt. Da keine Gruppenunterschiede zu erwarten sind, wurden keine Tests durchgeführt.

Tab. 19 Unerwünschte Nebenwirkungen (ja/nein)

Gruppe	1.Tag a.o.	sofort p.o.	1.Tag p.o.	2.Tag p.o.	14.Tag
Bay g 6575					
keine (%)	100.00	100.00	100.00	100.00	87.50
ja (%)	0.00	0.00	0.00	0.00	12.50
n	9	9	9	9	8
Colfarit					
keine (%)	100.00	100.00	90.91	90.91	70.00
ja (%)	0.00	0.00	9.09	9.09	30.00
n	10	11	11	11	10

Tab. 20 Unerwünschte Nebenwirkungen

	Pat.Nr.	Nebenwirkung
Bay g 6575	8	unsystem. Schwindel
Colfarit	3	Bluterguß im Ober- und Unterschenkel
	7	Kniegelenkserguß
	10	Magenschmerzen 1/4 Std. nach Einnahme

4.4.7. Therapieabbrüche

Von den insgesamt 6 Therapieversagern wurde bei 3 Patienten die Therapie während der 14-tägigen postoperativen Beobachtungszeit abgebrochen.

	Pat.Nr.	Zeitpunkt des Abbruchs
Bay S 6575	16	zwischen 2. und 14. Tag p.o.
	24	nach dem 1. Tag p.o.
Colfarit	1	zwischen 2. und 14. Tag p.o.

4.4.8 Laborparameter

(Tab. 21 bis 26)

In Tab. 21 bis 23 sind zu den Laborparametern pro Gruppe Mittelwert und Standardabweichung bzw. Prozentsätze vor Studienbeginn enthalten. Die Tab. 24 bis 26 enthalten die entsprechenden Werte am Ende der stationären Phase. Insgesamt kann gesagt werden, daß keine gravierenden Einflüsse der Präparate auf die Laborparameter zu sehen sind. Der leichte Abfall der Haemoglobin- bzw. Erythrozytenwerte dürfte auf den Blutverlust bei der Operation zurückzuführen sein.

Tab. 21 Labor: Haematologie vor Studienbeginn

Gruppe	Haemoglobin	Erythrozyten	Hb E	Leuko- zyten	Thrombo- zyten
Bay S 6575					
Mittelwert	15.211	4.9100	30.978	7500.00	206666.67
Std.Abw.	.686	.2685	1.416	1972.94	37586.57
Minimum	14.2	4.47	28.8	5200	151000
Maximum	16.5	5.26	32.7	12300	273000
n	9	9	9	9	9

Colfarit

Mittelwert	15.182	4.7764	31.936	7400.00	242272.73
Std.Abw.	1.624	.5687	2.309	1908.40	74143.23
Minimum	12.4	3.69	29.3	5100	135000
Maximum	18.4	5.52	37.2	11600	393000
n	11	11	11	11	11

Tab. 22 Labor: Klinische Chemie vor Studienbeginn

Gruppe	GPT	γ -GT	alk.Phos.	Kreatinin	Harnstoff-N
Bay g 6575					
Mittelwert	9.67	19.89	99.22	1.122	18.89
Std.Abw.	3.97	6.47	34.78	.217	5.35
Minimum	6	11	29	8	14
Maximum	18	32	152	1.5	29
n	9	9	9	9	9

Colfarit

Mittelwert	9.18	12.27	131.20	.900	14.73
Std.Abw.	4.17	3.98	32.07	.190	5.18
Minimum	5	8	74	.5	8
Maximum	19	18	174	1.2	23
n	11	11	10	11	11

Tab. 23 Labor: Urin vor Studienbeginn

Gruppe	Urin-Eiweiß	Urin-Sediment
Bay g 6575		
o. Befund	77.78	55.56
pathologisch	22.22	44.44
n	9	9

Colfarit

o. Befund	100.00	72.73
pathologisch	0.00	27.27
n	11	11

Tab. 24 Labor: Haematologie am Ende der stationären Phase

Gruppe	Haemoglobin	Erythrozyten	Hb E	Leuko- zyten	Thrombo- zyten
Bay g 6575					
Mittelwert	14.100	4.5744	30.767	7211.11	221444.44
Std.Abw.	1.324	.4957	1.015	2067.27	38630.01
Minimum	11.6	3.80	29.0	5300	173000
Maximum	15.5	5.28	32.1	12200	289000
n	9	9	9	9	9
Colfarit					
Mittelwert	14.691	4.5991	31.664	7763.64	260454.55
Std.Abw.	1.320	.6217	2.485	2049.04	67735.31
Minimum	11.6	3.19	28.8	3700	147000
Maximum	16.3	5.43	36.4	10700	338000
n	11	11	11	11	11

Tab. 25 Labor: Klinische Chemie am Ende der stationären Phase

Gruppe	GPT	γ -GT	alk.Phos.	Kreatinin	Harnst.-N
Bay g 6575					
Mittelwert	10.67	21.56	107.22	1.067	18.44
Std.Abw.	5.20	9.71	28.34	.255	4.59
Minimum	6	10	66	.7	13
Maximum	19	40	160	1.5	28
n	9	9	9	9	9
Colfarit					
Mittelwert	11.55	11.45	131.27	.964	15.18
Std.Abw.	5.11	4.57	28.78	.201	4.35
Minimum	6	7	93	.6	9
Maximum	21	22	174	1.3	21
n	11	11	11	11	11

Tab. 26 Labor: Urin am Ende der stationären Phase

Gruppe	Urin-Eiweiß	Urin-Sediment
Bay g 6575		
o.Befund	77.78	77.78
pathologisch	22.22	22.22
n	9	9
Colfarit		
o. Befund	90.91	72.73
Pathologisch	0.09	27.27
n	11	11

5. Diskussion

Das Ziel der vorliegenden Studie war, die antithrombotische Wirkung eines neuen Medikamentes, Nafazatrom, klinisch im Vergleich mit dem schon anerkannten Aggregationshemmer Colfarit zu prüfen und dessen Verträglichkeit und mögliche Nebenwirkungen festzustellen, soweit dies bei vierzehntägiger Einnahme möglich war.

Aufgrund tierexperimenteller Untersuchungen und Studien mit freiwilligen Probanden (Phase 1 der klinischen Prüfung) konnte eine gute antithrombotische Wirkung des Nafazatroms erwartet werden.

Die Ergebnisse der vorliegenden Untersuchung konnten diese Vermutung jedoch nicht bestätigen. Wie aus Tabelle 3 hervorgeht, kam es bei 55,6 % der mit Nafazatrom über 14 Tage nach lokaler Fibrinolyse behandelten Patienten zu einem Verschußrezidiv. In der mit Colfarit behandelten Gruppe trat dagegen nur bei 9,1 % der Patienten ein Reverschuß auf. Dieser Unterschied ist statistisch signifikant ($p < 0.05$).

In Übereinstimmung mit dem Hauptergebnis fanden sich die Ergebnisse in Hinblick auf die Nebenzielkriterien. So konnte bezüglich des Pulses der A. dorsalis pedis sowohl sofort nach der Operation als auch nach 14 Tagen ein signifikanter Vorteil für Colfarit nachgewiesen werden. Bezüglich des radiotibialen poststenotischen Druckgradienten zeigte sich eine tendenzielle Überlegenheit sofort p.o., nach 14 Tagen war Colfarit jedoch wieder signifikant im Vorteil. Dasselbe läßt sich bezüglich der Dopplerdrucke der A. tibialis posterior und der A. dorsalis pedis sagen.

Beim Vergleich der Gefäßgeräusche war kein Unterschied zwischen Nafazatrom und Colfarit zu erkennen, jedoch ist die Interpretation dieses Merkmales schwierig.

Die Ergebnisse der Studie besagen zunächst nur, daß Nafazatrom in der verwendeten Dosierung einer Colfarit-Behandlung unterlegen ist.

Die Nafazatrom-Dosis, die unseren Patienten verabreicht wurde ($0,8 \text{ g pro die} \hat{=} 10 \text{ mg/kg KG}$), ist anhand von tier-experimentellen Untersuchungen ermittelt worden. Bisher konnte weder am Versuchstier noch an gesunden Versuchspersonen Parameter gefunden werden, deren Veränderungen mit der pharmakologischen Wirkung in Beziehung stand und so die Grundlage für die Bestimmung einer prophylaktischen oder therapeutischen Dosis am Menschen gestattete.

Variationen der Medikamentreaktion könnten pharmakodynamisch oder pharmakokinetisch bedingt sein.

Als pharmakodynamische Variante wäre etwa die unterschiedliche Affinität der Rezeptoren bei gleicher Konzentration des Medikamentes zu erwägen.

Pharmakokinetisch gesehen könnten individuelle Differenzen bei der Absorption, Distribution, Exkretion etc. des Medikamentes bei gleicher Dosierung auftreten. Solche Variationen können angeboren oder erworben sein.

In der vorliegenden Studie wurden Alter, Geschlecht und Gewicht der Patienten bei der Festlegung der Einzeldosis nicht berücksichtigt. Mögliche individuelle Unterschiede bei Aufnahme, Verteilung und Clearance sowie denkbare Interaktionen mit anderen Medikamenten gingen in die Studie nicht ein.

Bei den von uns behandelten, überwiegend geriatrischen Patienten müßte insbesondere mit Einschränkung der Eiweißbindungskapazität im Plasma gerechnet werden. Nach wie vor unklar im Falle des Nafazatroms bleibt jedoch, welchem seiner Metaboliten der eigentlich antithrombotische Effekt im Tierversuch zuzuschreiben ist (82).

Weitere Untersuchungen müßten klären, ob der experimentell gefundene antithrombotische Effekt des Nafazatroms unter klinischen Bedingungen verifizierbar ist und welche Dosierung das therapeutische Optimum darstellt.

In der vorliegenden Arbeit wurde die antithrombotische Wirkung der Acetylsalicylsäure signifikant bestätigt.

6. Zusammenfassung

In einer randomisierten Doppelblindstudie sollte an ca. 100 Patienten mit segmentalen Verschlüssen der Femoral- und/oder Poplitealarterie, bei denen eine Rekanalisation durch lokal mit Katheter applizierter Streptokinase durchgeführt wird, die antithrombotische Wirkung von Nafazatrom (Bay g 6575) im Vergleich zu Colfarit untersucht werden.

Nach einer zweitägigen Vorbehandlung wurden die Präparate 14 Tage lang nach dem Eingriff gegeben. Die Beobachtungszeit erstreckte sich ebenfalls über 14 Tage. Da bereits nach ca. 25 Patienten ein höherer Anteil von Reverschlüssen auftrat als man dies aus anderen Studien mit Colfarit kannte, wurde beschlossen, die Studie abzubrechen.

Für die statistische Auswertung standen nach Ausschluß der sogen. Drop-outs 20 Patienten (Nafazatrom: $n = 9$; Colfarit: $n = 11$) zur Verfügung.

Bezüglich des Hauptzielkriteriums, des Auftretens eines Reverschlusses, konnte ein signifikanter Unterschied zugunsten von Colfarit nachgewiesen werden. Während unter Nafazatrom in 55,6 % der Patienten ($n = 5$) ein Reverschluß auftrat, war dies unter Colfarit bei nur 9,1 % ($n = 1$) der Fall.

Entsprechend überlegen zeigte sich Colfarit bezüglich der Veränderung des Pulses der A. dorsalis pedis, des radiotibialen poststenotischen Druckgradienten sowie bezüglich der Dopplerdrucke der A. tibialis posterior und der A. dorsalis pedis. Es konnte jeweils 14 Tage p.o. ein signifikanter Unterschied zugunsten von Colfarit festgestellt werden.

Bezüglich der Gefäßgeräusche gab es keinen Unterschied der beiden Medikationen, jedoch ist dieses Merkmal schwer interpretierbar.

Nebenwirkungen, die auf das verabreichte Präparat zurückzuführen sein könnten, traten unter Nafazatrom (unsystem. Schwindel) sowie unter Colfarit (Magenschmerzen 1/4 Stunde nach Einnahme) jeweils bei nur 1 Patienten auf.

7. Literaturverzeichnis

1. AMBRUS, J.L.; AMBRUS, C.M.; GASTPAR, H. WILLIAMS, P.: Study of Platelet Aggregation in vivo. IX. Effect of Nafazatrom on in vivo Platelet Aggregation and Spontaneous Tumor Metastasis.
J Med 13 (1-2): 35 - 47, 1982
2. ANTONIADES, H. N.; SCHER, C.D. : Radioimmunoassay of a human serum growth factor for balb-c-3T3 cells. Derivation from platelets.
Proc. Nat. Acad. Sci. USA 74 : 1973, 1977
3. BAKER, R.I.; PITNEY, W.R. : How much aspirin to inhibit platelet function?
Med J Austr Oct 1982 : 376 - 7, 1982
4. BAUMGARTNER, H.R. : Pathophysiologische und experimentelle Grundlagen der Thrombogenese.
Schweiz med Wschr 104 : 109 - 113, 1974
5. BAUMGARTNER, H.R.: Arteriosklerose und Thrombose, neue pathogenetische Gesichtspunkte.
Internist 19 : 627 - 39, 1978
6. BAUMGARTNER, H.R. : Pathogenese und pathologische Anatomie der Thrombose.
Thrombose und Embolie, Schattauer Verlag, Stuttgart - New York 1983: 15 - 36.
7. BELL, W.R.; MEEK, A.G.: Guidelines for the Use of Thrombolytic Agents.
N Engl J Med 301 (23) : 1266 - 70, 1979
8. BELL, W.R.: Thrombolytic Therapy - A New Realistic Approach in Treatment of Thromboocclusive Vascular Disease.
Surgery Nov. 82 : 913 - 4, 1982
9. BENEKE, G.: Pathologische Anatomie der arteriellen Verschlusskrankheiten.
Verh Dtsch Ges Kreislaufforschg 40: 74 - 94, 1974
10. BENDITT, E.P.: Implications of the Monoclonal Character of Human Atherosclerotic Plaques.
A J Path 86 (3): 693 - 702, 1977

11. BERTELE, V.; TOMASIAK, M.; FALANGA, A.; CERLETTI, C.; GAETANO, G.d. :
Aspirin inhibits platelet aggregation but not because it prevents
thromboxane synthesis.
Lancet, Oct.2,1982: 775, 1982
12. BREDDIN, K.; SCHAUER, I.; SCHEPPING, M.: Die Hemmung der Plättchen-
aggregation mit Acetylsalizylsäure.
MMW 40 : 1284 - 92, 1971
13. BREDDIN, K.: Die Acetylsalicylsäure in der Prophylaxe und Therapie
thrombembolischer Erkrankungen.
Med Welt 26 (35): 1499 - 502, 1975
14. BREDDIN, K.; LOEW, D.; LECHNER, K.; ÜBERLE, K.; WALTER, E.:
Secondary prevention of myocardial infarction. A comparison of
acetyl-salicylic acid, placebo and phenprocoumon.
Haemostasis 9: 325 - 44, 1980
15. BRUNO, J.J.: The Mechanism of Action of Ticlopidine.
Thromb Res Suppl. IV: 59 - 67, 1983
16. BUCHANAN, M.R.; RISCHKE, J.A.; HIRSCH, J.: Aspirin inhibits
platelet function independent of acetylation of cyclo-oxygenase.
Thromb Res 25: 363 - 73, 1982
17. BUCHANAN, M.R.; BLAJCHMAN, M.; HIRSCH, J.: Inhibition of arterial
thrombosis and platelet function by nafazatrom.
Thromb Res 28 : 157 - 70, 1982
18. BUNTING, S.; MONCADA, S.; VANE, J.R.: The prostacyclin - thromboxane A₂
balance: pathophysiological and therapeutic implications.
British Medical Bulletin 39 (3): 271 - 6, 1983
19. BURCH, J.W.; STANFORD, N.; MAJERUS, P.W.: Inhibition of Platelet
Prostaglandin Synthetase by Oral Aspirin.
J Clin Invest 61 : 314 - 9, 1978
20. CANADIAN COOPERATIVE STUDY GROUP : A randomised trial of aspirin
and sulphinpirazone in threatened stroke.
N Engl J Med 299: 53 - 9, 1978

21. DECKMYN, H.; HOUTE, E.VAN; VERSTRAETE, M.; VERMYLEN, J.:
Manipulation of the local thromboxane and prostacyclin balance
in vivo by the antithrombotic compounds dazoxiben, acetylsalicylic
acid and nafazatrom.
Biochem Pharm 32 (18): 2757 - 62, 1983
22. DIENER, H.C.; SEBOLDT, H.; DICKGANS, J.; ANDRIS, M.; SPRINGER, G.;
BAIKER, R: Stenosen und Verschlüsse der extracraniellen Arterien.
Dtsch Med Wschr 108: 496 - 500, 1983
23. EHRESMANN, U.; ALEMANY, J.; LOEW, D.: Prophylaxe von Rezidiv-
verschlüssen nach Revaskularisationseingriffen mit Acetylsalicylsäure.
Med Welt 28 (26): 1157 - 62, 1977
24. EMMONS, P.R.: Effect of dipyridamole on human platelet behaviour.
Lancet Sept. 25: 603 - 6, 1965
25. EMMONS, P.R.; HARRISON, M.G.J.; HONOUR, A.J.; MITCHELL, J.R.A.:
Effect of pyrimidopyrimidine derivate on thrombus formation in
the rabbit.
Nature (Paris) 208: 255 - 7, 1965
26. FISCHER, S.; STRUPPEN, M.; WEBER, P.C.: In vivo and in vitro effects
of nafazatrom (Bay g 6575), an antithrombotic compound, on arachidonic
acid metabolism in platelets and vascular tissue.
Biochem Pharm 32 (14): 2231 - 6, 1983
27. FRANKL, H.; CHOWANETZ, W.; GERHARDT, H.H.; SCHRAMM, A.: Die Besonder-
heiten der Herz- und Kreislauferkrankungen im Alter.
Inern Prax 21: 1 - 18, 1981
28. FROST, H.; HESS, H.; RICHTER, I.: Untersuchungen zur Pathogenese
der arteriellen Verschlusskrankheiten.
Klin Wschr 46 (20): 1099 - 103, 1968
29. FUSTER, V.: Role of platelets in the development of atherosclerotic
disease and possible interference with platelet inhibitor drugs.
30. GAETANO, G.; CERLETTI, C.; BERTELE, V.: Pharmacology of antiplatelet
drugs an clinical trials on thrombosis prevention: a difficult link.
Lancet, Oct 30, 1980: 974 - 7, 1980

31. GENTON, E.; GENT, M.; HIRSCH, J.; HARKER, L.A.: Platelet inhibiting drugs in prevention of clinical thrombotic disease
N Engl J Med 293: 1174 - 8, 1236-40, 1296-1300, 1975
32. GOLDMANN, M.D.; SIMPSON, D.; HAWKER, R.J.; NORCOTT, H.C.;
Mc COLLUM, Ch. N.: Aspirin and dipyridamole reduce platelet
deposition on prosthetic femoro-popliteal grafts in man
Ann Surg 198 (6): 713-6, 1983
33. HALUSHKA, P.V.; DOLLERY, C.T.; Mc DERMOT, J.: Thromboxane and
Prostacyclin in Disease: a Review.
Quarterly J of Med, New Series L II 208: 461-70, 1983
34. HAMBERG, M.; SVENSSON, J.; SAMUELSSON, B.: Thromboxanes: a new
group of biologically active compounds derived from prostaglandin
endoperoxides.
Proc Nat Acad. Sci USA 72 (8): 2994-8, 1975
35. HANLEY, S.P.; COCKBILL, S.R.; BEVAN, J.; HEPTINSTALL, S.:
Differential inhibition by low-dose aspirin of human venous
prostacyclin synthesis and platelet thromboxane synthesis.
Lancet, May 2, 1981: 969-71, 1981
36. HARKER, L.A.; RITCHIE, J.L.: The Role of Platelets in Acute
Vascular Events.
Circulation 62, Suppl. V, 1980
37. HARKER, L.A.; KADATZ, R.A.: Mechanism of Action of Dipyridamole.
Thromb Res Suppl. IV: 39-46, 1983
38. HARRISON, M.J.G.; WEISBLATT, E.: A Sex Difference in the Effect
of Aspirin on "Spontaneous" Platelet Aggregation in Whole Blood.
Thromb Haemost 50 (4) : 773-4, 1983
39. HAUST, M.D.: Morphologie der Arteriosklerose
Internist 19 (11): 621-6, 1978
40. HEIDRICH, H.; GERKE, E.; NEKARDA, H.: Thrombozytenaggregations-
hemmung unter Calzium-dobesilat
Arzneim-Forsch/Drug Res 33 (4): 580-2, 1983
41. HELDIN, C.H.; WASTESON, A.; WESTERMARK, B.: Partial purification of
platelet factors stimulating the multiplication of normal human
glial cells.
Exp Cell Res 109: 429, 1977

42. HESS, H.: Die Bedeutung der Blutplättchen für die Pathogenese der arteriellen Verschußkrankheiten.
Verh Dtsch Ges Kreislaufforsch 40: 115-121, 1974
43. HESS, H.; MÜLLER-FASSBENDER, H.; INGRISCH, H.; MIETASCHK, A.:
Verhütung von Wiederverschlüssen nach Rekanalisation obliterierter Arterien mit der Kathetermethode.
Dtsch MedWschr 103 (50): 1994-7, 1978
44. HESS, H.: Die Bedeutung der Thrombozyten bei der Entstehung und Behandlung arterieller Zirkulationsstörungen.
Therapie Woche 29: 4495-4502, 1979
45. HESS, H.; MARSCHALL, M.: Die Bedeutung der Gefäßwandbluthomöostase für die Pathogenese, Therapie und Prophylaxe der obliterierenden Angiopathien.
Colfarit Symposium Mainz 1980
46. HESS, H.: 18 Jahre thrombolytische Therapie mit Streptokinase.
MMW 122 (48): 1735 -8, 1980
47. HESS, H.: Therapie akuter und subakuter ischämischer Syndrome der Akren, Mikrozirkulation und arterielle Verschußkrankheiten.
Kongress München 1980: 142-8 (hager, Basel), 1981
48. HESS, H.: Soll man bei einer arteriellen Verschußkrankheit in der Langezeitprophylaxe mit/ohne Operation Antikoagulantien oder Plättchenhemmstoffe einsetzen?
Med Welt 37: 3-4, 1981
49. HESS, H.; MIETASCHK, A.; INGRISCH, H.: Niedrig dosierte thrombolytische Therapie in Verbindung mit Katheterdilatation zur Wiederherstellung der Strombahn bei arteriellen Verschlüssen.
Thrombose und Atherogenese: 157-9, G.Witzstrock Verlag 1981
50. HESS, H.; MIETASCHK, A.; INGRISCH, H.: Niedrig dosierte thrombolytische Therapie und Katheterdilatation.
Verh Dtsch Ges Inn Med, 87. Band: 357-60, Bergmann Verlag, München 1981
51. HESS, H.: Pro - Contra: Entstehung der Arteriosklerose.
Internist 22: 658 -60, 1981

52. HESS, H.: Wechselwirkungen zwischen Gefäßwand und Blut und ihre Bedeutung für die Entstehung und Behandlung arterieller Durchblutungsstörungen.
Arzneim Forsch / Drug Res 31(119) : 2032-5, 1981
53. HESS, H.: Niedrig dosierte thrombolytische Therapie zur Wiederherstellung der Strombahn bei arteriellen Verschlüssen.
Dtsch med Wschr 105: 787-91, 1981
54. HESS, H.: Systemische und selektive Streptokinase-Therapie bei arteriellen Verschlüssen.
Internist 23: 405-9, 1982
55. HESS, H.; INGRISCH, H.; MIETASCHK, A.; RATH, H.: Local low-dose thrombolytic therapy of peripheral arterial occlusions.
N Engl J Med 307: 1627-30, 1982
56. HESS, H.; MIETASCHK, A.: Rezidivprophylaxe nach PTA: Antikoagulantien oder Aggregationshemmer?
VASA 11 (4): 344-6, 1982
57. HESS, H.: Letzte Vorlesung an der Med. Poliklinik, München: Ist die Arteriosklerose rückbildungsfähig?
Januar 1984
58. HESS, H.; MIETASCHK, A.; DEICHSEL, G.: Drug induced inhibition of platelet function delays progression of peripheral occlusive arterial disease.
Lancet Feb. 23, 1985: 415-9, 1985
59. HOAK, J.C.: Mechanism of Action: Aspirin.
Thromb Res Suppl. IV: 47-51, 1983
60. HOKAMA, Y.; MORITA, A.H.; ABAD, M.A.; JOYO, B.S.; UCHIDE, D.A.; FISCHER, G.W.: Effect of levamisole on aggregation of platelets stimulated with compounds associated with prostaglandin synthetic pathway.
Res Commun Chem Pathol Pharmacol 19: 141, 1978
61. KADATZ, R.A.: Die pharmakologischen Eigenschaften der neuen coronarerweiternden Substanz 2,6-Bis (diaethanol-amino)-4,8 di-piperidino-pyrimido (5,4-d)pyrimidin.
Arzneim Forsch / Drug Res 9 : 39-45, 1959

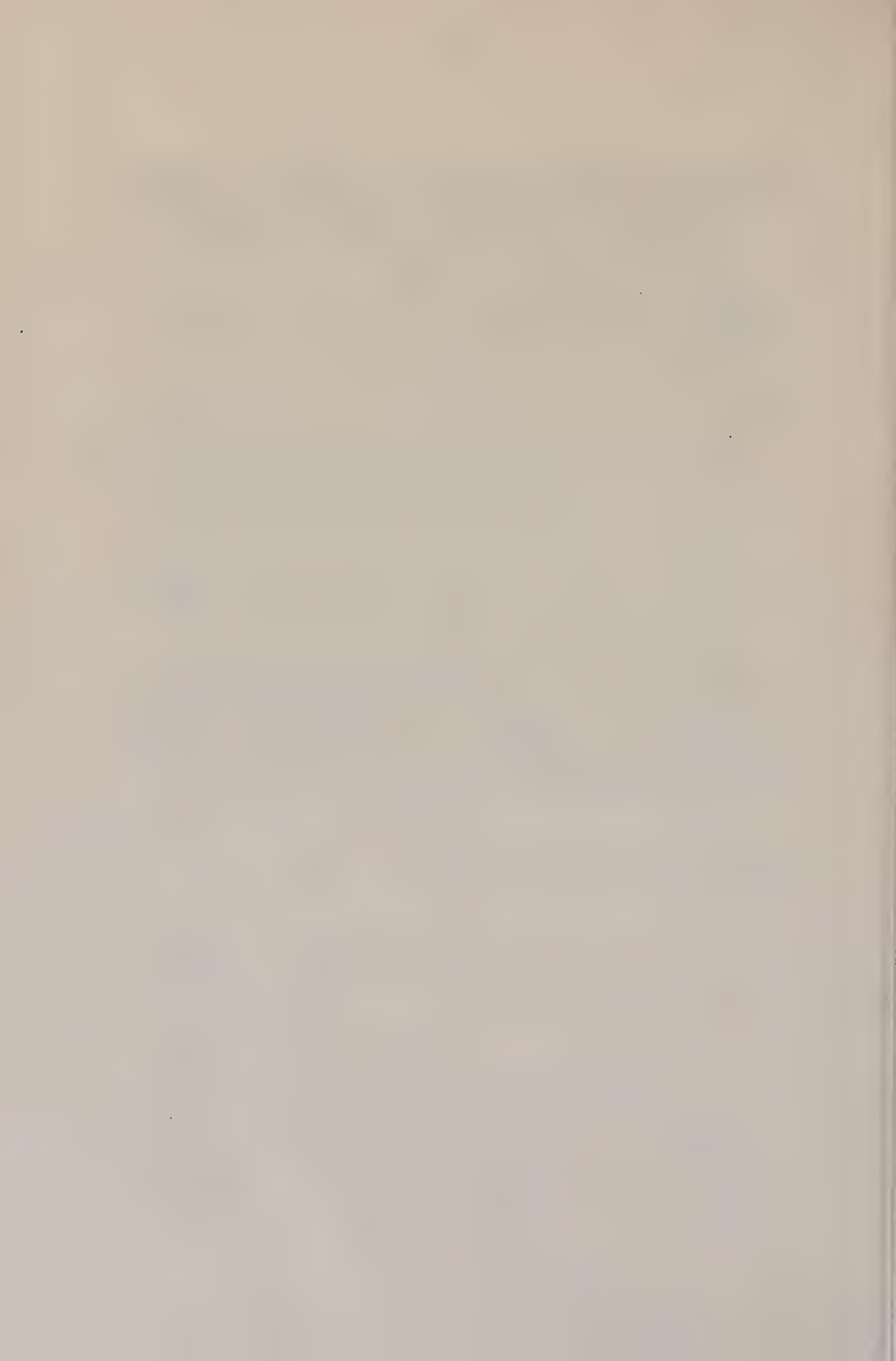
62. KATSUMURA, T.; MISHIRNA, Y.; KAMIYA, K.; SAKAGUCHI, S.; TANABE, T.; Sakuma, A.: Therapeutic Effect of Ticlopidine, a New Inhibitor of Platelet Aggregation on Chronic Arterial Occlusive Disease, a Double-blind Study versus Placebo.
Angiology 33 (6): 357-67, 1982
63. KELTON, J.G.: Sex related differences in platelet function: The effect of aspirin.
Blood 59 (3): 625-7, 1982
64. KOMMERELL, B.; CZYGAN, P.; BARTH, P.: Beeinflussung der Thrombozyten durch einen hitzestabilen Plasma-Faktor.
Klin Wschr 46 (12): 650-2, 1968
65. LOUIE, S.; GUREWICH, V.: The Antithrombotic Effect of Aspirin and Dipyridamole in Relation to Prostaglandin Synthesis.
Thromb Res 30: 323-35, 1983
66. LEFER, A.M.; MESSENGER, M.: Protective Actions of Nafazatrom in Traumatic Shock.
Arzneim Forsch / Drug Res 32 (9): 1089-91, 1982
67. MacINTYRE, D.E.: Localisation and stimulation of prostacyclin production in vascular cells.
Nature 271: 549-51, 1978
68. MARCUS, A.J.: Aspirin as an antithrombotic medication.
N Engl J Med 309 (24): 1515-7, 1983
69. MARKS, G.S.: Determinants of the pharmacokinetics of antithrombotic drugs.
Thromb Res Suppl. IV: 17-27; 1983
70. MARSCHALL, M.: Die Gefäßsprechstunde.
MMW Medizin Verlag München: 7, 1983
71. MEHTA, J.; MEHTA, P.: Dipyridamole and Aspirin in Relation to Platelet Aggregation and Vessel Wall Prostaglandin Generation.
J Cardiovas Phar 4: 658-93, 1982
72. MONCADA, S.; GRZYGLEWSKY, R.; BUNTING, S.; VANE, J.R.: An Enzyme Isolated from Arteries Transforms Prostaglandin Endoperoxides to an Instable Substance that Inhibits Platelet Aggregation.
Nature 263: 663-5, 1976

73. MONCADA, S.; BUNTIN, S.; MULLANE, P.T.; VANE, J.R.: Imidazole:
A selective inhibitor of thromboxane synthetase.
Prostaglandins 13 (4): 611-8, 1977
74. MONCADA, S.; KORBUT, R.: Dipyridamole and other phosphodiesterase
inhibitors act as antithrombotic agents by potentiating endogenous
prostacyclin.
Lancet, June 17, 1978: 1286-9, 1978
75. MONCADA, S.; VANE, J.: Arachidonic acid metabolites and the inter-
actions between platelets and blood-vessel wall.
N Engl J Med 300: 1142-7, 1979
76. MONCADA, S.: Prostacyclin and Thromboxane A₂ in Platelet Vessel
Wall Interactions.
Atherosclerosis V., Springer Verlag New York-Heidelberg-Berlin:
426-41, 1980
77. MUSTARD, J.F.: The vessel wall and atherosclerosis.
Atherosclerosis V., Springer Verlag: 403-6, 1980
78. NEEDLEMANN, P.; WYCKE, A.; RAZ, A.: Platelet and blood vessel
arachidonate metabolism and interactions.
J Clin Invest 63: 345-9, 1979
79. O'GADY, J.; MONCADA, S.: Aspirin: A paradoxical effect on bleeding
time.
Lancet, Oct. 7, 1978: 780
80. PACKHAM, M.A.; MUSTARD, J.F.: Pharmacology of Platelet-affecting
Drugs.
Circulation 62, Suppl. V.: 26-40, 1980
81. PERSANTIN-ASPIRIN STUDY RESEARCH GROUP: Persantin and aspirin in
coronary heart disease.
Circulation 62: 449-61, 1980
82. PHILIPP, E.; RITTER, W.; PATSCHKE, K.: The relationship between
dose, pharmacokinetics, plasma concentrations and antithrombotic
effect of nafazatrom.
Thromb Res Suppl. IV.: 129-33, 1983

83. PRESTON, F.F.; WHIPPS, S.; JACKSON, C.A.; FRENCH, A.J.; WYLD, P.J.; STODDARD, C.J.: Inhibition of prostacyclin and platelet thromboxane A₂ after low-dose aspirin.
N Engl J Med 304 (2): 76-9, 1981
84. REUTER, H.D.: Blutplättchen.
Z Allg Med 59: 311-9, 1983
85. ROBA, J.; DEFYRN, G.; BIAGI, G.: Antithrombotic activity of suloctidil.
Throm Res Suppl. IV.: 53-8, 1983
86. ROKITANSKY, C. von: A manual of pathological anatomy vol. IV.
G.E. Day (transl) London: Sydenham Society 1852
87. ROSS, R.; GLOMSET, J.; KARIYA, B.; HARKER, L.: A Platelet Dependant Serum Factor That Stimulates the Proliferation of Arterial Smooth Muscle Cells in Vitro.
Proc Nat Acad Sci USA 71 (4): 1207-10, 1974
88. ROSS, R.; GLOMSET, J.A.: The pathogenesis of atherosclerosis.
N Engl J Med 295: 369-75, 420-6, 1976
89. ROSS, R.; WIGHT, T.N.; STRANDNESS, E.; THIELE, B.: Human Atherosclerosis. I. Cell constitution and characteristics of advanced lesions of the superficial femoral artery.
Am J Pathol 114: 79-93, 1984
90. ROTH, G.J.; STANFORD, N.; MAJERUS, P.W.: Acetylation of prostaglandin synthase by aspirin.
Proc Nat Acad Sci USA 72 (8): 3073-6, 1975
91. SEUTER, F.; BUSSE, W.D.; MENG, K.; HOFFMEISTER, F.; MÖLLER, E.; HORSTMANN, H.: The Antithrombotic Activity of BAY g 6575.
Arzneim Forsch / Drug Res 29 (1): 54-9, 1979
92. SEUTER, F.; BUSSE, W.D.: Nafazatrom: mechanism of action.
Throm Res Suppl. IV.: 75-80, 1983
93. SEVILLA, M.D.; NETA, P.; MARNETT, L.J.: Reaction of the anti-thrombotic and antimetastatic agent, Nafazatrom, with oxidizing radicals.
Biochem and Biophys Research Comm 115 (3): 800-6, 1983

94. SIMROCK, R.; SPAHN, H.; BREDDIN, H.K.; MUTSCHLER, E.: Reversible Hemmung der Thrombozytenstimulation durch Azetylsalizylsäure und ihre Bedeutung für die antithrombotische Therapie.
Klin Wschr 61: 297-302, 1983
95. SMITH, J.B.; ARAKI, H.; LEFER, A.M.: Thromboxane A₂, Prostacyclin and Aspirin: Effects on Vascular Tone and Platelet Aggregation.
Circulation 62, Suppl. V., 1980
96. SWEENEY, G.D. , M.B.; Ch. B. : Variability in human drug response.
Thromb Res Suppl. IV.: 3-15, 1983
97. TAI, H.H. YUAN, B.: On the inhibitory potency of imidazole and its derivatives on thromboxane synthetase.
Biochem Biophys Res Commun 80: 236, 1978
98. THIESSEN, J.J.: Aspirin: Plasma concentration and effects.
Throm Res Suppl. IV.: 105-11, 1983
99. TROOP, B.; PETUSON, G.J.; PILLA, T.: Treatment of Advanced Vascular Disease with Intra-Arterial Thrombolytic Therapy Followed by Arterial Dilatation.
Angiology 83: 527-34, 1983
100. TUONG, C.C.: Modulation of the inhibitory action of prostaglandin E₁ on platelet aggregation in rats: a study with ticlopidine, aspirin, dipyridamole and sulphinpyrazone.
Biochem Pharmac 31 (6): 1147-50, 1982
101. VANE, J.R.: Inhibition of prostaglandin synthesis as a mechanism of action for aspirin-like drugs.
Nature (New Biol) 231: 232-5, 1971
102. VERMYLEN, J.; CHAMONE, D.A.F.; VERSTRAETE, M.: Stimulation of prostacyclin release from vessel wall by Bay g 6575, an anti-thrombotic compound.
Lancet March 10, 1979: 518-20
103. WALLIES, R.B.: Mechanism of action of sulphinpyrazone.
Thromb Res Suppl. IV.: 31-8, 1983
104. WEISS, H.J.: Platelet physiology and abnormalities of platelet function.
N Engl J Med 293: 531-41, 580-8, 1975

105. WEKSLER, B.B.; PETT, S.B.; ALONSO, D.; RICHTER, R.C.; STELZER, P.; SUBRAMANIANN, V.; TACK-GOLDMANN, K.; GAY, W.A.: Differential inhibition by aspirin of vascular and platelet prostaglandin synthesis in atherosclerotic patients.
N Engl J Med 308 (14): 800-5, 1983
106. WIDMER, L.K.von: Morbidität an Gliedmaßenarterien-Verschluß bei 6400 Berufstätigen - Basler Studie.
Bibl cardiol 13: 67-114, 1963
107. WITTE, L.D.; KAPLAN, K.L.; NOSSEL, H.L.; LAGES, B.A.; WEISS, H.J.; GOODMAN, de W.S.: Studies of the release from human platelets of the growth factor for cultured human arterial smooth muscle cells.
Circ Res 42: 402, 1978
108. WONG, P.Y-K.; SUN, F.F.; MCGIFF, J.C.: Metabolism of Prostacyclin in Blood Vessels.
J Biol Chem 253 (16): 555-7, 1978
109. WONG, P.Y-K.; CHAO, P.H.; MCGIFF, J.C.: Nafazatrom (Bay g 6575), an Antithrombotic and Antimetastatic Agent, Inhibits 15-Hydroxy-prostaglandin Dehydrogenase.
J Pharm Exp Ther 223 (3): 757-60, 1980



Danksagung

Mein Dank gilt allen, die mir die vorliegende Arbeit ermöglicht haben.

Für die Überlassung des Themas und für die freundliche Unterstützung bei der Durchführung meiner Arbeit danke ich Herrn Prof. Dr. Hans Hess recht herzlich.

Meinen Kollegen, besonders Herrn Dr. Christian Thiele und Herrn Dr. Andreas Mietaschk danke ich für ihre Hilfe bei Untersuchungen.

Für die statistische Auswertung danke ich der Firma Bayer AG.

Meinen Mann danke ich für die Grafiken. Ihm und seiner Mutter, Frau Danica Valena, bin ich für die verständnisvolle Betreuung unserer Kindern herzlich dankbar - ohne Ihre Hilfe hätte ich die Arbeit nicht fertig bringen können.

Frau Dr. Polona Peternel aus Ljubljana danke ich, weil sie mir gezeigt hat, wie eine Frau den Arztberuf und das Familienleben glücklich verbinden kann.

Lebenslauf

Am 31. Juli 1954 wurde ich, Alenka Berkopec-Valena, geboren Berkopec, als erste Tochter von Angela Berkopec, geb. Breznikar und Anton Berkopec, dipl. Jurist in Ljubljana, Jugoslawien geboren. In den Jahren 1961-69 besuchte ich dort die Volksschule, zwischen 1969-73 das humanistische Gymnasium und legte 1973 die Reifeprüfung ab.

Im WS 1973/74 begann ich an der Universität in Ljubljana mit dem Studium der Humanmedizin und habe dort am 28.2.1980 diplomiert. Am 9.7.1981 hatte ich die Fachprüfung für den Titel Arzt bestanden.

Am 1.8.1980 heiratete ich Dipl.Ing.M.Arch. Tomáš Valena. Am 12.5.83 ist uns Sohn Jan, am 1.12.84 Sohn Andrej geboren.

Von SS82 bis WS 83/84 war ich an der LMU München zu einem Promotionsstudium immatrikuliert.

